

**Beiträge zur Chemie potentiell wirksamer
partieller Morphinantagonisten vom
2-Azabicyclo[2.2.2]octan-Typ**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Gottfried Krombholz
aus Weißenhorn

1979

**Beiträge zur Chemie potentiell wirksamer
partieller Morphinantagonisten vom
2-Azabicyclo[2.2.2]octan-Typ**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Gottfried Krombholz
aus Weißenhorn

1979

Dekan: Professor Dr.H.Rimpler
Leiter der Arbeit: Professor Dr.W.Schneider
Referent: Professor Dr.W.Schneider
Korreferent: Priv.Doiz.Dr.W.Hänsel

Tag der Bekanntgabe des Prüfungsergebnisses:

05. Juli 1979

Die vorliegende Arbeit wurde am
Pharmazeutischen Institut der
Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg i.Br. ausgeführt.

Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr.Woldemar Schneider
möchte ich an dieser Stelle ganz be-
sonders für die Aufnahme in seinen
Arbeitskreis sowie für seine jeder-
zeit hilfreiche, verständnisvolle
und großzügige Unterstützung bei der
Durchführung der vorliegenden Arbeit
danken.

Meinen herzlichen Dank sage ich allen
Freunden und Kollegen, allen voran Herrn
Dr.H.Bochow, die zu dieser Arbeit durch
wertvolle Diskussionen beigetragen haben.

Weiterhin gilt mein Dank Fräulein J.Runge
für ihre Bemühungen bei der Niederschrift
des Manuskripts dieser Arbeit.

Frau B.Link danke ich für die Durchführung
der Photoarbeiten.

Mein besonderer Dank gilt den Herren
V.Brecht und H.Pfeiffer für die Aufnahme
der IR- und etlicher ^1H -NMR-Spektren, bzw.
für die Ausführung der Elementaranalysen.
Ohne ihre immer bereitwillige Mitwirkung
bei der Analytik der teilweise leicht
zersetzlichen Substanzen wären die vor-
liegenden Ergebnisse kaum zu erhalten
gewesen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543108_0026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Problemstellung	10
3. Allgemeiner Teil	11
3.1. Synthese N-alkylierter 4-Phenylisochinuclidine	11
3.1.1. Darstellung von 1,5-Dichlorpentanon-(3) (①)	14
3.1.2. Darstellung von 2,2-Bis-β-chlorethyl-1,3-dioxolan (②) ..	15
3.1.3. Dialkylierung von Phenylacetonitril mit 2,2-Bis-β-chlorethyl-1,3-dioxolan (②) zu 8-Phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril (③) ..	16
3.1.4. Synthese von 4-Oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonsäuremethylester (⑤) aus dem Ketalnitril ③ .	18
3.1.5. Reduktive Aminierung des Ketoesters ⑤	22
3.1.6. Darstellung von 2-Methyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octanon-(3) (⑨) und 2-Benzyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octanon-(3) (⑬)	26
3.1.7. Darstellung von 2-Methyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan (⑩) und 2-Benzyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan (⑭) durch Reduktion der bicyclischen Lactame ⑨ und ⑬ mit LiAlH ₄	28
3.1.8. Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Abschnitten 3.1.1. bis 3.1.7.	29
3.2. Versuche zur Darstellung von 4-phenylsubstituierten Isochinulidinen durch intramolekulare Aminalkylierung	30
3.2.1. Versuche zur Synthese von 2-Benzyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan (⑭) durch intramolekulare Halogensubstitution	30
3.2.1.1. Darstellung von 8-Aminomethyl-8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (⑰)	32
3.2.1.2. Darstellung von 8-Benzylidenaminomethyl-8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (⑳)	33
3.2.1.3. Reduktion des Imins ㉔ mit LiAlH ₄ zu 8-Benzylaminomethyl-8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (㉕)	33

3.2.1.4.	Darstellung von 4-Benzylaminomethyl-4-phenyl-cyclohexanon ((22)) durch saure Hydrolyse des Ketals (21)	33
3.2.1.5.	Amin-Carbonylwechselwirkungen, eine Betrachtung bezüglich des Aminoketons (22)	34
3.2.1.6.	Darstellung von N-Benzyl-N-(4-brom-1-phenyl-cyclohexyl)-methyllummoniumbromid ((25) ·HBr) ...	46
3.2.1.7.	Versuche zur Darstellung von 2-Benzyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan ((14)) durch Cyclisierung der Halogenbase (25)	47
3.2.2.	Versuche zur Synthese von 2,2-Dibenzyl-4-phenyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]octan-perchlorat ((30))	49
3.2.2.1.	Darstellung von 8-Dibenzylaminomethyl-8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan ((26))	50
3.2.2.2.	Darstellung von 4-Dibenzylaminomethyl-4-phenyl-cyclohexanon ((27))	51
3.2.2.3.	Darstellung von 4-Dibenzylaminomethyl-4-phenyl-cyclohexanol ((28))	51
3.2.2.4.	Darstellung von p-Toluolsulfonsäure-(4-dibenzylaminomethyl-4-phenyl)-cyclohexylester ((29))	52
3.2.2.5.	Versuche zur Synthese von 2,2-Dibenzyl-4-phenyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]octan-perchlorat ((30))	53
3.3.	Synthese von 3,4-diphenylsubstituierten 2-Azabicyclo[2.2.2]octanen	55
3.3.1.	Darstellung von γ-Benzoyl-γ-phenyl-pimelinsäuredinitril ((31))	57
3.3.2.	Darstellung von γ-Benzoyl-γ-phenyl-pimelinsäurediethylester ((32))	59
3.3.3.	Cyclisierung des Diesters (32) zu 5-Benzoyl-2-oxo-5-phenyl-cyclohexancarbonsäureethylester ((33))	60
3.3.4.	Darstellung von 5-Benzoyl-2-oxo-5-phenyl-cyclohexancarbonsäurebenzylester ((34))	62

	Seite
3.3.5. Debenzylierung von (34) zur 5-Benzoyl-2-oxo-5-phenyl-cyclohexancarbonsäure (35)	62
3.3.6. Decarboxylierung der β -Ketosäure (35) zu 4-Benzoyl-4-phenyl-cyclohexanon (36)	63
3.3.7. Darstellung des Diketons (36) durch Hydrolyse und Decarboxylierung von (33)	63
3.3.8. Versuche zur Synthese von (4-Benzylamino-1-phenyl-cyclohexyl)-phenyl-keton (42)	65
3.3.8.1. Darstellung von 4-Benzoyl-4-phenyl-cyclohexanonoxim (37)	66
3.3.8.2. Versuche zur Reduktion von (37) zu (4-Amino-1-phenyl-cyclohexyl)-phenyl-keton (38)	66
3.3.8.3. Reduktion des Oxims (37) mit LiAlH_4 zu (4-Amino-1-phenyl-cyclohexyl)-benzylalkohol (39)	68
3.3.8.4. Umsetzung von (39) mit Benzaldehyd zu (4-Benzylidenamino-1-phenyl-cyclohexyl)-benzylalkohol (40)	69
3.3.8.5. Reduktion von (40) zu (4-Benzylamino-1-phenyl-cyclohexyl)-benzylalkohol (41)	69
3.3.8.6. Versuche zur Oxidation von (41) zu (4-Benzylamino-1-phenyl-cyclohexyl)-phenyl-keton (42) .	71
3.3.9. Reduktive Aminierung des Diketons (36) mit Natriumcyanoborhydrid	73
3.4. Untersuchungen zur Stabilität heterocyclischer Carbinolbasen vom Isochinuclidin-Typ	79
3.4.1. Allgemeine Vorbemerkungen über die Umsetzung von Lactamen mit Phenyllithium	86
3.4.1.1. Umsetzung des Lactams (9) mit Phenyllithium ...	90
3.4.1.2. Umsetzung des Lactams (13) mit Phenyllithium ...	93
3.4.2. Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung sekundärer und tertiärer cycloaliphatischer Amine	95
3.4.2.1. Versuche zur Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung 3,4-diphenylsubstituierter Isochinuclidine	97
3.4.2.2. Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung 4-phenylsubstituierter Isochinuclidine	102

3.4.3.	Nucleophile Addition des Hydroxylions an 2-Alkyl-4-phenyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]oct-2-en-perchloraten. Allgemeine Vorbemerkungen	105
3.4.3.1.	Reaktion des Imoniumsalzes (11) mit Natronlauge	106
3.4.3.2.	Reaktion des Imoniumsalzes (15) mit Natronlauge	109
3.4.3.3.	Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Abschnitten 3.4.1. (S.86) bis 3.4.3. (S.105) ...	110
3.5.	Unabhängige Synthese 4-phenylsubstituierter Isochinolidone-(3)	111
3.5.1.	Darstellung von 3-Oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonitril ((51))	114
3.5.2.	Darstellung von 4-Phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]-octanon-(3) ((58))	115
3.5.2.1.	Darstellung von 7-Phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]-decan-7-carbonitril ((52))	116
3.5.2.2.	Darstellung von 7-Phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]-decan-7-carbonsäureamid ((53))	117
3.5.2.3.	Darstellung von 3-Oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonsäureamid ((55))	119
3.5.2.4.	Darstellung von 4-Brom-3-oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonsäureamid ((56))	121
3.5.2.5.	Reaktion des Halogenketoamids (56) mit Natrium-methylat	123
3.5.2.6.	Darstellung von 4-Phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]-octanon-(3) ((58)) durch modifizierte Wolff-Kishner-Reduktion des Ketolactams	126
4.	Anhang: Strukturaufklärung von Essigsäure-2-(7-oxo-1-phenyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-5-yloxy)-ethylester ((59))	128
4.1.	Darstellung von 5-(2-Hydroxyethoxy)-1-phenyl-6-azabicyclo[3.2.1]octanon-(7) ((60))	131
4.2.	Darstellung von 1-Phenyl-6-azabicyclo[3.2.1]-octan ((61))	134
5.	Zusammenfassung	137
6.	Experimenteller Teil	140
6.1.	Allgemeine Hinweise	140
6.2.	Beschreibung der Versuche	141

1. Einleitung

Morphinantagonisten sind Stoffe, die in der Lage sind, in spezifischer Weise charakteristische Wirkungen von Morphin und pharmakologisch verwandten Substanzen zu unterdrücken oder zumindest abzuschwächen¹⁾. In der angloamerikanischen Literatur hat sich der Ausdruck "narcotic antagonist" durchgesetzt, der diese Verbindungsklasse umfassender eingrenzt. Durch die Einführung von Morphinantagonisten in die Therapie konnte auf dem Gebiet der Bekämpfung stärkster Schmerzen ein großes Maß an Sicherheit geschaffen werden, da eine analgeticainduzierte Hemmung der Atmungstätigkeit durch Verabreichung morphinantagonistisch wirksamer Pharmaka innerhalb weniger Minuten normalisiert werden kann. Es muß betont werden, daß Morphinantagonisten keine grundsätzlich anwendbaren Atmungsanaleptika oder Weckmittel sind, sondern daß sich ihr Einfluß spezifisch gegen die durch Substanzen vom Morphintyp ausgelösten Effekte richtet. So werden z.B. von Barbituraten hervorgerufene Atmungsdepressionen nicht beeinflusst.

Die Wirkungsspezifität ist so stark ausgeprägt, daß eine Vergiftung durch Opiate ausgeschlossen werden kann, wenn die Atmungsdepression durch Verabfolgung von Morphinantagonisten nicht aufgehoben werden kann. Parallel dazu wird die neben der Atmungshemmung auftretende Euphorie fast schlagartig beseitigt; typische Abstinenzerscheinungen treten stattdessen auf.

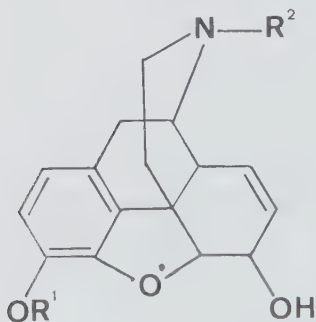
Der Übergang vom Morphinantagonisten zum Analgetikum ist ein gutes Beispiel für die Strukturspezifität pharmakodynamisch wirksamer Verbindungen. Nahezu alle stark wirksamen Analgetika können durch gleichzeitige Veränderung eines Stickstoffsubstituenten in Morphinantagonisten umgewandelt werden, so daß Morphinantagonisten und -agonisten durchweg eine ähnliche chemische Struktur besitzen.

1) K. SCHMITT und H. ALPERMANN, in: EHRHART/RUSCHIG: Arzneimittel, Vol. 1, S. 67, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1972

In Abhängigkeit ihres heterocyclischen Grundgerüstes werden die Morphinantagonisten in 4 Hauptgruppen eingeteilt²⁾:

1. Morphinderivate
2. Morphinanderivate
3. 2,6-Methano-3-benzazocine
4. Verschiedene Verbindungen

Zu 1): Diese Substanzgruppe wurde als erste auf morphinantagonistische Wirksamkeit hin untersucht. Bereits im Jahre 1915 stellte POHL³⁾ bei der Untersuchung von N-Allyl-norcodein (2) ein dem Morphin (1) entgegengesetztes Wirkungsprofil fest. Diese Entdeckung geriet jedoch fast 30 Jahre in Vergessenheit, bis andere Arbeitsgruppen Untersuchungen auf diesem Gebiet aufnahmen und schließlich mit dem Nalorphin (3) eine Verbindung zur Verfügung hatten, die das N-Allyl-norcodein in seiner morphinantagonistischen Wirksamkeit noch übertraf⁴⁻⁸⁾.



	R ¹	R ²
Morphin (1)	H	CH ₃
N-Allyl-norcodein (2)	CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂
Nalorphin (3)	H	CH ₂ -CH=CH ₂

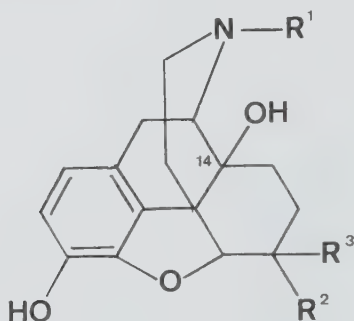
-
- 2) S.ARCHER und F.MICHNE, in: E.JUCKER, Fortschritte in der Arzneimittelforschung, Vol.20, S.45, Birkhäuser Verlag, Basel 1976
 - 3) J.POHL, Z.Exp.Pathol.Ther. 17,370(1915)
 - 4) E.L.McCAWLEY, E.R.HART und D.F.MARSH, J.Am.Chem.Soc. 63,314(1941)
 - 5) K.UNNA, J.Pharmacol.Exp.Ther. 72,27(1943)
 - 6) J.WEIJLARD und A.E.ERICKSON, J.Am.Chem.Soc. 64,869(1942)
 - 7) E.R.HART, J.Pharmacol.Exp.Ther. 72,19(1941)
 - 8) E.R.HART und E.L.McCAWLEY, J.Pharmacol.Exp.Ther. 82,339(1944)

Die ersten klinischen Untersuchungsergebnisse mit Nalorphen wurden 10 Jahre später veröffentlicht^{9, 10)}. In der darauffolgenden Zeit führten LASAGNA und BEECHER¹¹⁾ sowie KEATS und TELFORD¹²⁾ umfangreiche pharmakologische Studien durch, die über einen potentiellen klinischen Einsatz des Nalorphins als Morphinantagonist hinausgingen. Die Autoren konnten zeigen, daß Nalorphen zur Beseitigung postoperativer Schmerzen so wirksam wie Morphin selbst ist. Trotzdem kann eine klinische Therapie von Schmerzzuständen mit Nalorphen allein nicht durchgeführt werden, da bei der für eine Analgesie notwendigen Dosierung erhebliche Nebenwirkungen, hauptsächlich halluzinogener und dysphorischer Art, auftreten. Daher wurden im Verlauf der Jahre danach große Anstrengungen unternommen, analgetisch wirksame Morphinantagonisten zu entwickeln, die frei von nalorphinartigen Nebenwirkungen sind. Bis 1965 war Nalorphen jedoch der einzige klinisch angewandte Morphinantagonist, dessen Verwendung sich allerdings auf die Behandlung opiatinduzierter Vergiftungen beschränkte. Erst danach setzte eine stürmische Entwicklung neuer morphinantagonistischer Pharmaka ein, die ein z.T. beträchtliches analgetisches Wirkungsprofil aufweisen.

Außer den schon erwähnten Substanzen wären in dieser Gruppe noch die 14-Hydroxy-morphine zu nennen, die in Abhängigkeit ihrer Substituenten ein unterschiedliches agonistisch/antagonistisches Bild aufweisen.

-
- 9) J.E.ECKENHOFF, J.D.ELDER, Jr. und B.D.KING, Am.J.Med.Sci., 223, 191 (1952)
- 10) H.F.FRASER, A.WIKLER, A.J.EISENMANN und H.ISBELL, J.Am. Med.Assoc. 148, 1205 (1952)
- 11) L.LASAGNA und H.K.BEECHER, J.Pharmacol.Exp.Ther. 112, 356 (1954)
- 12) A.S.KEATS und J.TELFORD, J.Pharmacol.Exp.Ther. 117, 190 (1956)

Das aus Noroxymorphon (4) darstellbare Naloxon (5)¹³⁾ wirkt etwa 7 bis 9 mal stärker antagonistisch als Nalorphin; eine Analgesie ist durch diese Verbindung jedoch nicht zu erreichen¹⁴⁾.



	R ¹	R ²	R ² +R ³	R ³
Noroxymorphon (4)	H		O	
Naloxon (5)	CH ₂ -CH=CH ₂		O	
Nalbuphin (6)	CH ₂ - 	H		OH
Naltrexone (7)	CH ₂ - 		O	

Neuere Untersuchungen zeigen, daß Naloxon auch die Wirkung des Analgetikums Fentanyl[®], welches etwa 200 mal stärker als Morphin selbst hinsichtlich seiner Analgesie ist, dosisabhängig verringert oder aufhebt¹⁵⁾.

Wird die Allylgruppe am Stickstoff des Naloxons durch eine Cyclobutylmethylgruppe ersetzt und die Ketogruppe in eine sekundäre Hydroxylgruppe umgewandelt, resultiert das Nalbuphin (6), welches zwar nur ein Sechstel der morphinanta-

13) M.J.LEWENSTEIN und J.FISHMAN, US-Pat., 3,254,088(1966); Chem.Abstr. 61,4410c(1964)

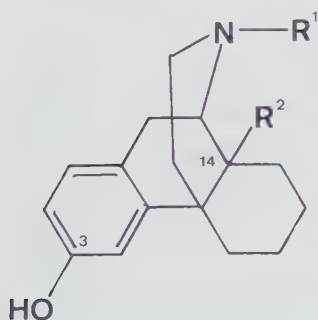
14) H.BLUMBERG und H.B.DAYTON, Fed.Proc.Fed.Am.Soc.Exp.Biol. 20,311(1961)

15) J.KUGLER, P.HUG, A.DOENICKE, R.SPATZ und W.ZIMMERMANN, Arzneim.-Forsch. 28(II), 1532(1978)

gonistischen Wirksamkeit zeigt, aber eine gegenüber dem Morphin 5-fache Stärke in seiner Analgesie entwickelt¹⁶⁾.

Das Cyclopropylmethylderivat des Noroxymorphons (Naltrexone (7)) dagegen weist keine analgetische Wirkung auf, erwies sich jedoch als 17 mal stärker als Nalorphin, was seine morphinantagonistische Effizienz anbetrifft. Darüber hinaus ist seine Wirkungsdauer, bezogen auf Naloxon, beträchtlich verlängert¹⁷⁾.

Zu 2): Der älteste bekannte Morphinantagonist dieses Typs, das Levallorphan (8) wurde zuerst von SCHNIDER und HELLERBACH dargestellt¹⁸⁾ und von FROMHERZ und PELLMONT pharmakologisch getestet¹⁹⁾. Die linksdrehende Form dieser Verbindung gilt als noch wirkungsstärkerer Morphinantagonist als das Nalorphin, während ihre Analgesie unbedeutend ist.



	R ¹	R ²
Levallorphan (8)	CH ₂ -CH=CH ₂	H
Cyclorphan (9)	CH ₂ - 	H
Butorphanol (10)	CH ₂ - 	OH

Im Verlauf der Suche nach einem Derivat des Morphinans mit besserem Wirkungsprofil synthetisierten GATES und MONTZKA²⁰⁾

16) H. BLUMBERG und H. B. DAYTON, in: H. W. KOSTERLITZ, H. O. J. COLLIER und J. E. VILLAREAL, Agonist and Antagonist Actions of Narcotic Analgesic Drugs, S. 110, The Macmillan Press Ltd., London and Basingstoke 1972

17) W. R. MARTIN, D. R. JASINSKI und P. A. MANSKY, Arch. Gen. Psychiatry, 28, 784 (1973)

18) O. SCHNIDER und J. HELLERBACH, Helv. Chim. Acta 33, 1437 (1950)

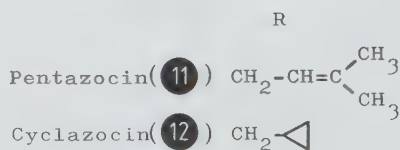
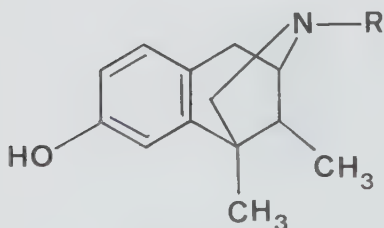
19) K. FROMHERZ und B. PELLMONT, Experientia 8, 394 (1952)

20) M. GATES und T. A. MONTZKA, J. Med. Chem. 7, 127 (1964)

als erste das Cyclorphan (9). Diese Substanz bewirkt bei morphinsüchtigen Affen starke Abstinenzerscheinungen, was als direkter Beweis für einen Morphinantagonismus gewertet werden kann.

Ein 14-Hydroxyderivat des Morphinans, das Butorphanol (10), wurde von DOBKIN und Mitarb. entwickelt und in einer Doppelblindstudie mit Morphin verglichen; es erwies sich als 10 mal stärker als Morphin hinsichtlich seiner Analgesie und wird als gemischter Agonist/Antagonist bezeichnet^{2,21}).

Zu 3): Dieses Ringsystem wurde von MAY und Mitarb. intensiv untersucht²²) und lieferte Morphinantagonisten mit ausgeprägten analgetischen Eigenschaften, die sich darüber hinaus durch geringe psychotrope Nebenwirkungen auszeichnen, wie z.B. das Pentazocin (11) und das Cyclazocin (12)²³).

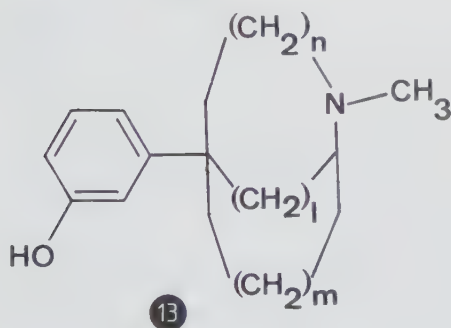


Zu 4): Die Tatsache, daß über den molekularen Bau des Opiat-rezeptors noch relativ wenig bekannt ist, obwohl in jüngster Zeit intensiv daran gearbeitet wird²⁴⁻²⁶), veranlaßte zahl-

-
- 21) A.B.DOBKIN, S.EAMKOW, S.ZAK und F.CARUSO, Can.Anaesth. Soc.J. 21,600(1975)
- 22) B.JOSHI und E.L.MAY, J.Med.Chem. 8,696(1965)
- 23) L.S.HARRIS und A.K.PIERSON, J.Pharmacol.Exp.Ther. 143, 141(1964)
- 24) A.GOLDSTEIN, in: M.C.BRAUDE, L.S.HARRIS, E.L.MAY, J.P. SMITH und J.E.VILLAREAL, Narcotic Antagonists, S.471, Raven Press, New York 1973
- 25) S.H.SNYDER und S.MATHYSSE, in: Opiate Receptor Mechanisms, S.27, The MIT Press, Cambridge, MA., and London 1975
- 26) J.R.SMYTHIES, in: The Opiate Narcotics, S.67, Pergamon Press, New York 1975

reiche Arbeitsgruppen, unterschiedlichste Verbindungstypen hinsichtlich ihrer agonistisch/antagonistischen Wirksamkeit ("mixed agonists/antagonists") zu untersuchen.

In den letzten Jahren standen vor allem die Arylpyrrolidine²⁷⁾, Hexamethylenimine²⁸⁾ und die Phenylmorphane²⁹⁾ im Mittelpunkt des Interesses. Gerade die letztgenannten Veröffentlichungen veranlaßten TAKEDA zu einer Untersuchung von Azabicycloalkanen der folgenden allgemeinen Formel (11)³⁰⁾:



Er hatte dabei die Absicht, einen Einblick in die sterischen Voraussetzungen für eine antagonistisch/analgetische Wirksamkeit zu gewinnen.

Struktur 13 hat einen Benzolkern mit m-ständiger Hydroxylgruppe am quartären Kohlenstoff, sowie eine tertiäre Aminogruppe

pe, welche gemeinsame Eigenschaften mit vielen der oben erwähnten Substanzen sind.

Im Rahmen eines umfangreichen Forschungsprogramms veröffentlichte er eine Synthese von 1-Phenyl-6-azabicyclo[3.2.1]-octanderivaten³¹⁾. Dabei stellte er in einer pharmakologischen Testung gute analgetische und antagonistische Wirksam-

27) R.E.BOWMAN, H.O.J.COLLIER, J.M.LOCKHART, C.SCHNEIDER, N.E.WEBB und M.WRIGHT, J.Med.Chem. 16, 1181(1973)

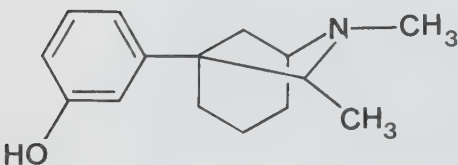
28) P.G.GOODER und A.C.WHITE, Br.J.Pharmacol. 43, 462(1971)

29) M.E.ROGERS und E.L.MAY, J.Med.Chem. 17, 1328(1974)

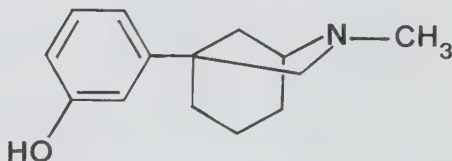
30) M.TAKEDA, H.INOUE, K.NOBUCHI, Y.HONMA, M.KAWAMORI, K.TSUKAMOTU und G.SAITO, Chem.Pharm.Bull. 24, 1002(1976)

31) M.TAKEDA, H.INOUE, K.NOBUCHI, Y.HONMA, M.KAWAMORI, G.TSUKAMOTU, Y.YAMAWAKI und S.SAITO, Chem.Pharm.Bull. 24, 1514(1976)

keit von (+)-1-(3-Hydroxyphenyl)-6,7-dimethyl-6-azabicyclo-[3.2.1]octan (14) und seinem Desmethylderivat 15 fest³²⁾.



14



15

Durch diese Erfolge veranlaßt, variierte er das heterocyclische Grundgerüst in der Absicht, ein besseres Wirkungsprofil zu erreichen.

So synthetisierte er verschiedensubstituierte 4-Phenyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptane³³⁾ und 4-Phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octane³⁴⁾, die ebenfalls z.T. gute analgetische bzw. antagonistische Wirksamkeit zeigten.

Letztere, auch als 4-Phenylisochinuclidine bezeichnet, können als 3,6-überbrückte 3-Phenylpiperidine aufgefaßt werden, von denen schon in mehreren Arbeiten gute analgetische und antagonistische Wirkungen bekannt geworden sind^{35,36)}.

Eine andere Arbeitsgruppe befaßte sich vor kurzem ebenfalls mit substituierten Isochinuclidinen und fand beim 2-Methyl-6-exo-phenyl-6-endo-propionoxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan (16)

32) M.TAKEDA, H.INOUE, K.NOGUCHI, Y.HONMA, M.KAWAMORI, G.TSUKAMOTU, Y.YAMAWAKI, S.SAITO, K.AOE, T.DATA, S.NURIMOTU und G.HAYASHI, J.Med.Chem. 20,221(1977)

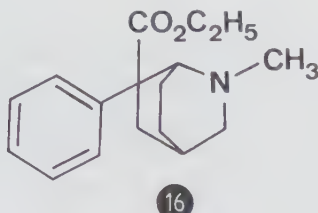
33) M.TAKEDA, G.TSUKAMOTU, K.NOGUCHI, S.SAITO und S.NURIMOTU, Chem.Pharm.Bull. 24,2312(1976)

34) M.TAKEDA, M.KAWAMORI, H.INOUE, K.NOGUCHI und S.NURIMOTU, Chem.Pharm.Bull. 25,775(1977)

35) H.KUGITA, T.OINE, H.INOUE und G.HAYASHI, J.Med.Chem. 8,313(1965) und dort zitierte Literatur

36) M.A.IORIO, J.Med.Chem. 21,812(1978)

eine bemerkenswerte analgetische Aktivität³⁷⁾.



Die Autoren schrieben diese Eigenschaft der Tatsache zu, daß die Verbindung als ein durch Überbrückung in die "Skew-boat"-Konformation gezwungenes Piperidin angesehen werden kann.

Diese sterische Besonderheit sollte Aufschluß über den Aufbau des Schmerzrezeptors geben.

Die zuletzt genannten Veröffentlichungen lassen es interessant erscheinen, Untersuchungen an Azabicycloalkanen hinsichtlich der Zugänglichkeit neuer Substitutionsmuster durchzuführen. Die in der vorliegenden Arbeit ausgeführten Versuche reihen sich in die systematischen Arbeiten über heterocyclische Brückenringsysteme verschiedener Struktur von W.SCHNEIDER und Mitarb. ein³⁸⁻⁴⁷⁾.

-
- 37) C.R.CLARK, J.M.HOLBROOK und R.F.BORNE, J.Med.Chem. 19, 852(1976)
 - 38) R.DILLMANN, Dissertation, Karlsruhe 1962
 - 39) W.SCHNEIDER und R.DILLMANN, Arch.Pharm. 298, 43(1965)
 - 40) W.SCHNEIDER, R.DILLMANN und H.J.DECHOW, Arch.Pharm. 299, 397(1966)
 - 41) H.J.DECHOW, Dissertation, Freiburg 1969
 - 42) W.SCHNEIDER, J.HOYER und H.J.DECHOW, Chem.Ber. 104, 1728(1971)
 - 43) W.RIETHMÜLLER, Dissertation, Freiburg 1972
 - 44) W.SCHNEIDER und D.THON, Chem.Ber. 109, 2743(1976)
 - 45) H.BOCHOW, Dissertation, Freiburg 1975
 - 46) D.THON, Dissertation, Freiburg 1975
 - 47) W.SCHNEIDER und H.BOCHOW, Chem.Ber. 108, 3475(1975)

2. Problemstellung

Aufgabe vorliegender Untersuchungen sollte es sein, geeignete Synthesewege für 4-phenylsubstituierte 2-Azabicyclo[2.2.2]octane auszuarbeiten, die als 3-phenylsubstituierte Piperidinderivate mit weitgehend festgelegter Konformation potentielle Präkursoren von "partiellen Antagonisten" sind. Dabei soll die Darstellungsweise von TAKEDA³⁴⁾, die in einigen Réaktionsschritten noch unergiebig erscheint, verbessert werden.

Außerdem war es Aufgabe, 3,4-diphenylsubstituierte 2-Azabicyclo[2.2.2]octane, die bis jetzt noch nicht beschrieben sind, durch reduktive Aminierung geeigneter Cyclohexane herzustellen und zu oxidieren..

An N-alkylierten 4-Phenylisochinuclidonen-(3) waren chemische Umsetzungen mit lithiumorganischen Verbindungen durchzuführen, um die Reaktionsprodukte, die heterocyclischen α -Carbinolamine bzw. deren Tautomere zu untersuchen.

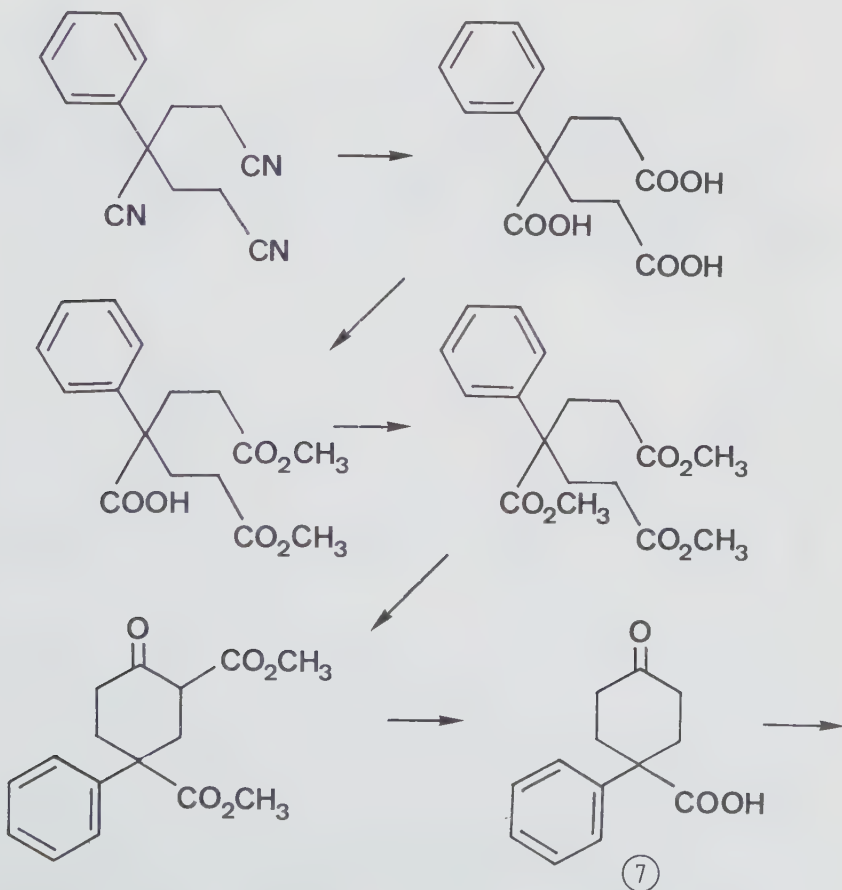
Weiterhin war es von Interesse, N-alkylierte 4-Phenylisochinuclidine in die entsprechenden Imoniumsalze zu überführen und deren basische Folgeprodukte zu untersuchen. Dabei ist zu erwarten, daß sie sich gänzlich anders verhalten als die Oxidationsprodukte analoger Bicyclen, die keinen Aromaten am Brückenkopf tragen.

Schließlich galt es, einen Syntheseweg für solche Isochinuclidine auszuarbeiten, die am C-4 an Stelle des Phenylrestes andere Alkyl- oder Arylgruppen tragen können.

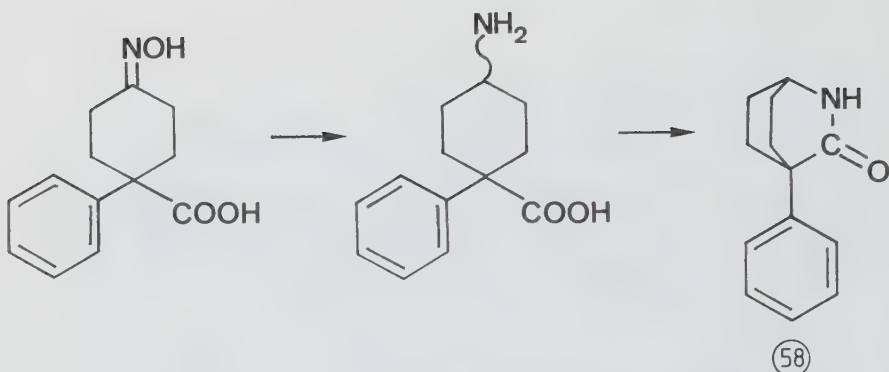
3. Allgemeiner Teil

3.1. Synthese N-alkylierter 4-Phenylisochinuclidine:

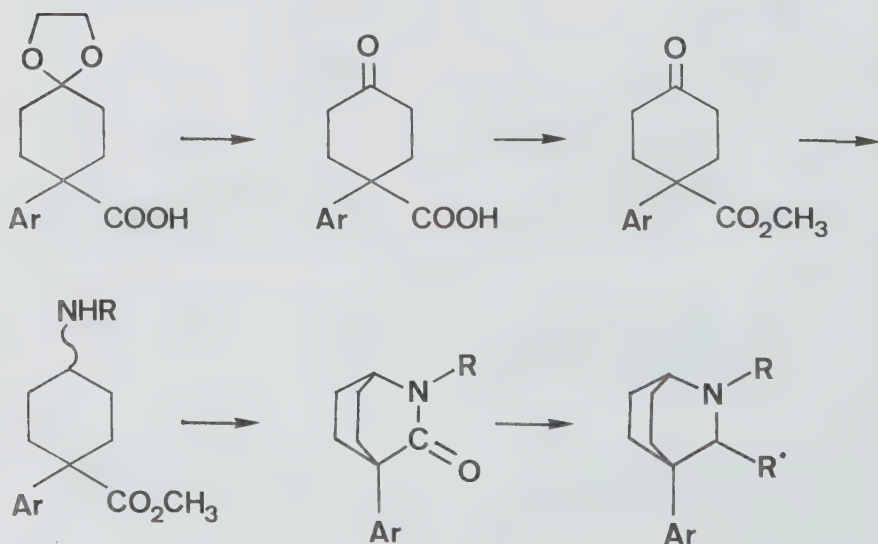
Als erster stellte KOELSCH⁴⁸⁾ das Lactam des 4-Phenylisochinuclidins dar; hierbei ging er vom γ -Cyano- γ -phenyl-pimelinsäuredinitril aus:



48) C.F.KOELSCH, J.Org.Chem. 25, 164 (1960)

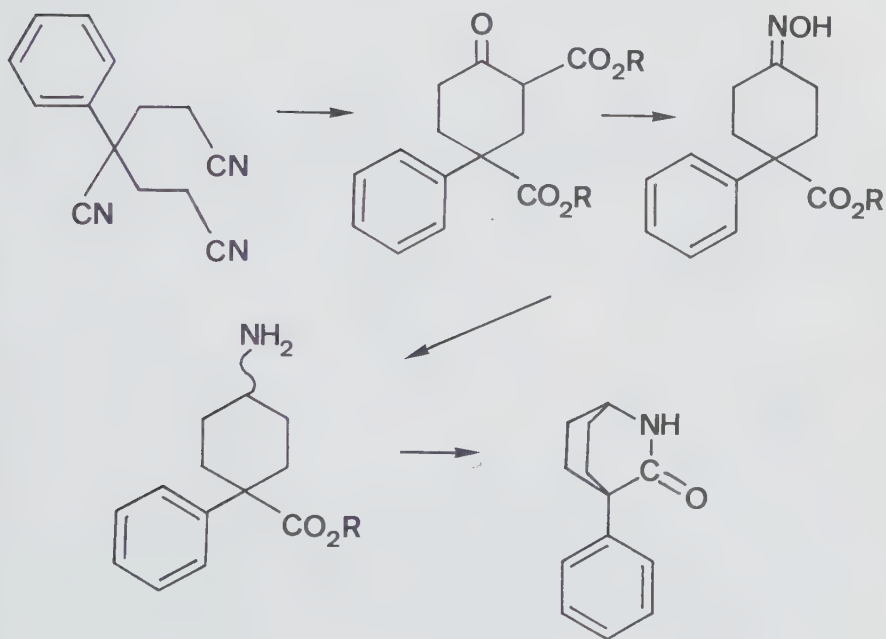


Dieser Syntheseweg wurde von TAKEDA³⁴⁾ verbessert; ausgehend vom Phenylacetonnitril gelang es ihm in einer 13-stufigen Synthese, die bis zur Darstellung des 8-Phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitrils ((3)) (vgl. S. 17) einem Weg von HORNING und Mitarb. folgt⁴⁹⁾, substituierte 4-Aryl-isochinuclidine ebenfalls darzustellen:



49) E.C.HORNING, M.G.HORNING, M.S.FISH und M.W.RUTENBERG, J.Am.Chem.Soc. 74, 773 (1952)

Bei Untersuchungen zum Zugang potentiell analgetisch wirksamer Cyclohexenderivate erhielten SATZINGER und Mitarb.⁵⁰⁾ das 4-Phenylisochinclidon-(3)(58). Hierbei folgten sie einem Vorschlag von RUBIN, der den 4-Oximino-1-phenyl-cyclohexancarbonsäureester ebenfalls aus γ -Cyano- γ -phenyl-pimelinsäuredinitril herstellte⁵¹⁾.



(58)

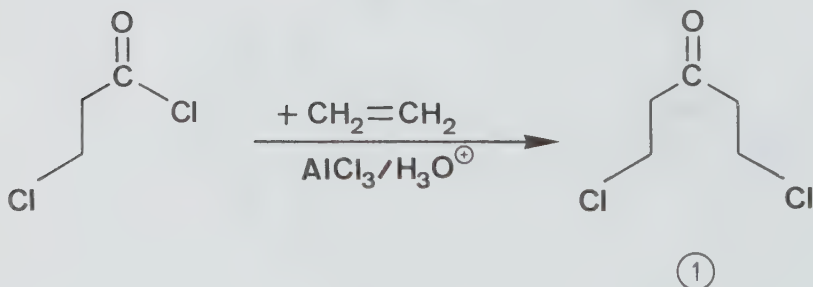
50) G. SATZINGER, Liebigs Ann.Chem. 758, 43 (1972)

51) M. RUBIN und H. WISHINSKY, J. Am. Chem. Soc. 68, 828 (1946)

Alle diese Zugänge zu 4-arylsubstituierten Isochinuclidinen sind, was die Anzahl ihrer Syntheseschritte und ihre Ausbeuten anbetrifft, nicht befriedigend. Es soll nun im folgenden untersucht werden, ob die Darstellung 1.1-substituierter Cyclohexanon-(4) durch Cyclisierung von Phenylacetonitril und maskierten Bis-(β -chlorethyl)-ketonen eine bessere Möglichkeit darstellt, zu 4-substituierten Isochinuclidinen zu gelangen.

3.1.1. Darstellung von 1,5-Dichlorpentanon-(3) (①)

1,5-Dichlorpentanon-(3) (①) wurde nach der von CATCH⁵²⁾ entwickelten und von OWEN⁵³⁾ verbesserten Methode durch AlCl_3 -katalysierte Friedel-Crafts-Acylierung von Ethylen mittels 3-Chlorpropionsäurechlorid dargestellt:



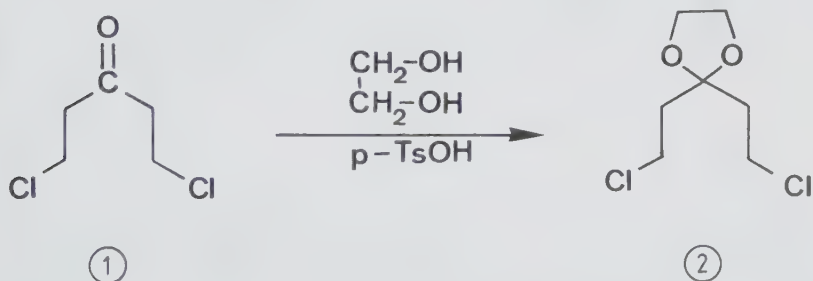
52) J.R.CATCH, F.D.ELLIOT, D.H.HEY und E.R.H.JONES, J.Chem.Soc. 1948, 278

53) G.R.OWEN und C.B.REESE, J.Chem.Soc.(C) 1970, 2401

Das Fortschreiten der Reaktion wurde IR-spektroskopisch verfolgt. Auf diese Weise konnte ① als schwarzes Öl in nahezu quantitativer Ausbeute gewonnen werden. Destillative Reinigung ist unnötig und führt zu starken Ausbeuteverlusten, da die Eliminierung von HCl durch Ausbildung eines konjugierten Systems begünstigt ist.

3.1.2. Darstellung von 2,2-Bis-β-chlorethyl-1,3-dioxolan (②)

Die Synthese des Ethylenketals ② erfolgte nach erprobter Vorschrift⁵⁴⁾ unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsmittel und p-Toluolsulfonsäure als Katalysator:



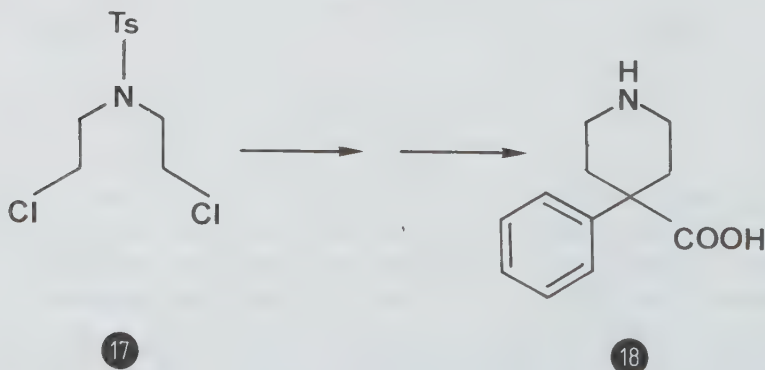
Andere Lösungsmittel (Benzol, Toluol, Chloroform) und anderen Katalysatoren (Schwefelsäure, Phosphorsäure) führten zu geringeren Ausbeuten. Nach 24 stündigem Erhitzen am Wasserabscheider hatte sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden. Nach der Aufarbeitung fiel das Ketal ② als schwarzes, übelriechendes Öl an. Spektroskopische und gaschromatographische Untersuchungen zeigten, daß das Rohprodukt noch zu ca.

54) H. MEERWEIN, in: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. VI/3, S. 213, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1965

10 % mit Ausgangsketon ① verunreinigt war. Nach Ausschüt-
teln mit konzentrierter Pyrosulfitlösung wurde das Rohpro-
dukt destilliert; gaschromatographisch reines Ketal
kristallisierte in der Vorlage aus.

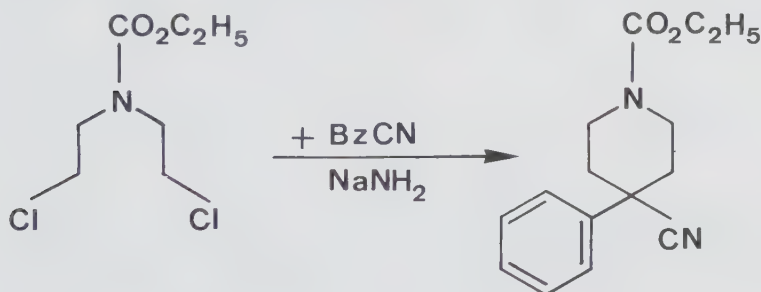
3.1.3. Dialkylierung von Phenylacetonitril mit 2,2-Bis-β-
chlorethyl-1,3-dioxolan(②) zu 8-Phenyl-1,4-dioxaspiro-
[4.5]decan-8-carbonitril (③)

Im Verlauf der Suche nach geeigneten Darstellungsmöglichkei-
ten morphinähnlich wirksamer Verbindungen vom Pethidintyp
gelang EISLEB⁵⁵⁾ die Synthese der 4-Piperidyl-4-phenyl-car-
bonsäure (⑱) durch die Alkylierung von Phenylacetonitril
mit p-Toluolsulfonsäure-di-(β-chlorethyl)-amid (⑰) und an-
schließender Hydrolyse des gebildeten p-Toluolsulfonamids:



55) O. EISLEB, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 74, 1433 (1941)

Im Hinblick auf die Entwicklung starkwirksamer Analgetika wurde diese Synthese erheblich verbessert⁵⁶⁾. In jüngerer Zeit führten BERCZ und ICE eine Dialkylierung von Phenylacetonitril mit N-Bis-(β-chlorethyl)-carbaminsäureethylester (19) durch. Hierbei benutzten sie Natriumamid als Protonenfänger und DMSO als Lösungsmittel⁵⁷⁾:



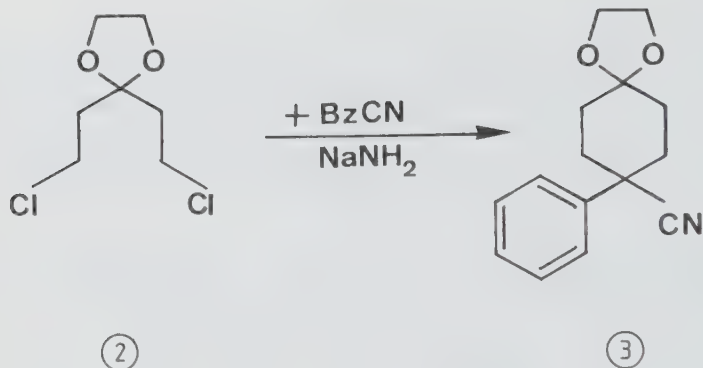
(19)

Letzterem sprachen die Autoren die Funktion einer "Schutzhülle" der intermediär entstehenden Carbodianionen zu und erklärten so die - im Gegensatz zu den oben genannten Arbeiten^{55,56)} - relativ hohen Ausbeuten an dialkyliertem Produkt.

Zur Darstellung des Ketalnitrils (3) wurde daher das Dioxolan (2) in der vorstehend beschriebenen Weise umgesetzt.

56) F.F.BLICKER, J.A.FAUST, J.KRAPCHO und E.TSAO, J.Am.Chem. Soc. 74, 1844 (1952)

57) C.V.BERCZ und R.D.ICE, J.Pharm.Sci. 61, 1316 (1972)

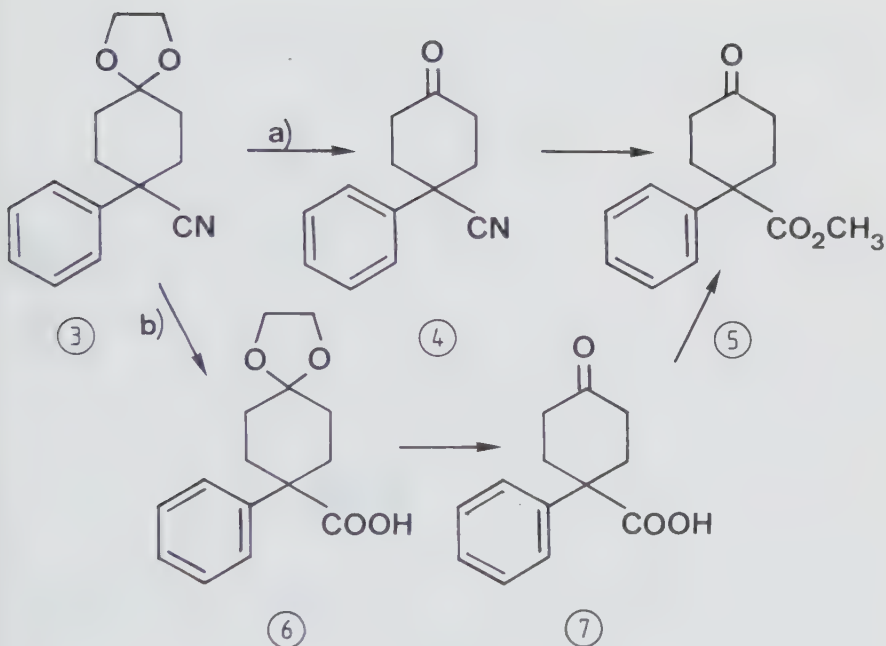


Nach der Aufarbeitung fiel ③ in 96proz. Ausbeute kristallin an. Die Identität wurde durch spektroskopische, die Reinheit durch chromatographische Methoden bestimmt.

3.1.4. Synthese von 4-Oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonsäuremethylester (⑤) aus dem Ketalnitril ③

Zur Darstellung des Ketoesters ⑤ aus dem Ketalnitril ③ bieten sich prinzipiell zwei Möglichkeiten an:

1. Hydrolyse des Ketals zum entsprechenden Keton und nachfolgende Pinner-Reaktion zu ⑤ (Weg a)
2. Hydrolyse des Nitrils zur entsprechenden Carbonsäure, Deketalisierung und nachfolgende Veresterung von ⑦ zu ⑤ (Weg b):



Zu 1.

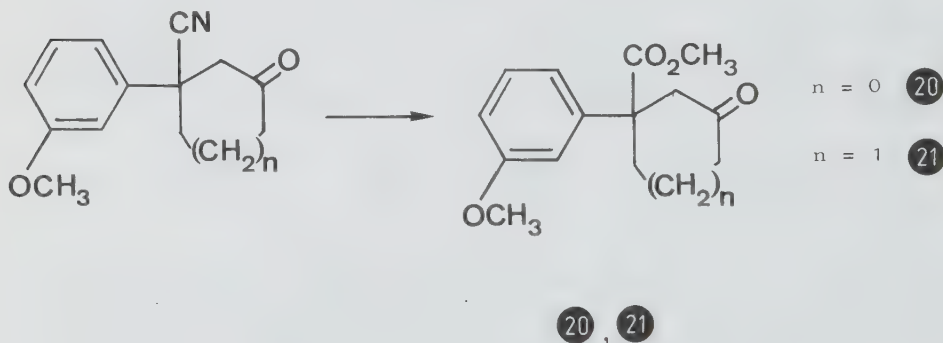
Die Pinner-Reaktion⁵⁸⁾ stellt eine nach wie vor präparativ wertvolle Methode zur Darstellung von Carbonsäureestern aus Nitrilen dar. Ihre Grenzen erfährt sie durch sterische Hinderung der Nitrile und bei der Verwendung tertiärer Alkohole^{59,60)}.

58) A.PINNER, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 16,353 (1883)

59) H.HENECKA, in: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd.8, S.536, G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1952

60) B.FELL, in: Methodicum Chemicum, Bd.5, S.654, G.Thieme-Verlag Stuttgart 1974

TAKEDA erhielt den 1-(3-Methoxyphenyl)-3-oxo-cyclopentancarbonsäureester (20) und den 1-(3-Methoxyphenyl)-3-oxo-cyclohexancarbonsäureester (21) aus den entsprechenden Nitrilen in 71- bzw. 88proz. Ausbeute^{31,33}:



Daher wurde zunächst das Ketonitril (4) aus dem Ketal (3) durch saure Hydrolyse hergestellt. Nach 20 stündigem Erhitzen in Eisessig unter Rückfluß wurde (4) nach üblicher Aufarbeitung in 90,4proz. Ausbeute kristallin erhalten.

Die Darstellung des Ketoesters (5) aus dem Ketonitril (4) bereitete unerwartet große Schwierigkeiten. Chromatographische und spektroskopische Untersuchungen von Proben, die dem Reaktionsgemisch entnommen wurden, zeigten, daß die Imidoesterbildung nur sehr langsam vonstatten geht. Bei einer Verlängerung der Reaktionszeit wurden starke Polymerisationerscheinungen beobachtet. Auf diese Weise konnte der Ketoester (5) nur in geringer Ausbeute isoliert werden. In nachfolgenden Ansätzen konnte auch dieses Ergebnis nicht reproduziert werden; Polymere stellten stets den überwiegenden Teil des Endprodukts dar.

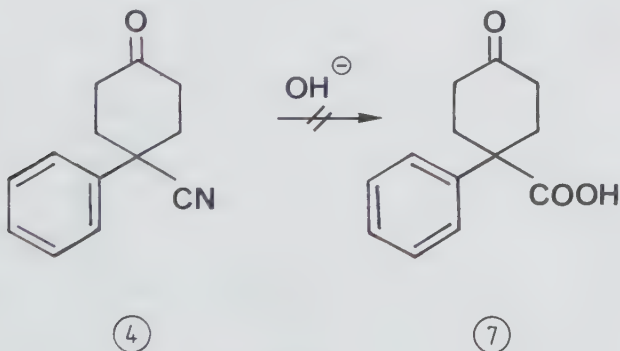
Das unterschiedliche Verhalten des Nitrils (4) zu den Verbindungen, die TAKEDA nach PINNER umsetzte, kann nicht erklärt werden.

Zu 2.

Alternativ wurde das Ketalnitril in wäßrigem Ethylenglykol 48 Stunden lang alkalisch verseift; nach der Aufarbeitung fiel die Ketalcarbonsäure (6) kristallin an.

Die saure Hydrolyse der Ketalfunktion lieferte nach Aufarbeitung die Ketocarbonsäure (7). Die zur Darstellung des Esters (5) noch notwendige Veresterung von (7) gelang glatt durch Umsetzung ihres Natriumsalzes mit Methyljodid⁶¹⁾ in 91,7proz. Ausbeute.

Die Darstellung der Ketocarbonsäure (7) aus dem Ketalnitril (3) muß über die Ketalcarbonsäure (6) erfolgen, da die alkalische Hydrolyse des Ketonitrils (4) zu komplexen Mischungen führt, die nicht identifiziert werden konnten. Diese Beobachtungen wurden auch von einer anderen Arbeitsgruppe gemacht⁶²⁾:



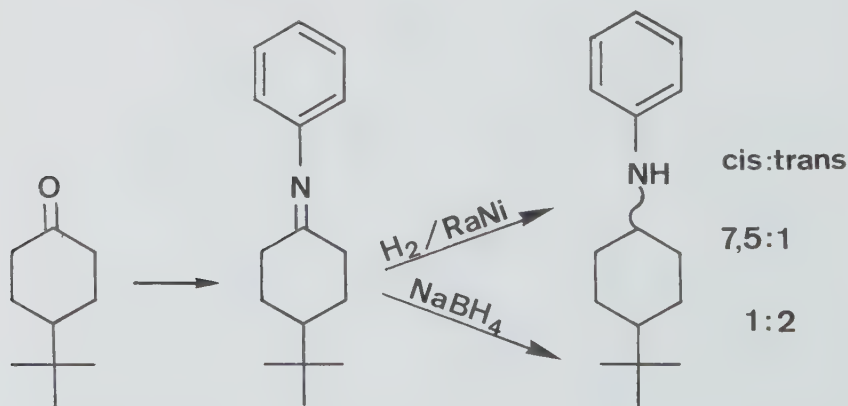
61) L.FIESER und M.FIESER, in: Reagents for Organic Synthesis, Vol.I, S.682, John Wiley Sons, New York 1967

62) D.LEDNICER, D.E.EMMERT, A.D.RUDZIK und B.E.GRAHAM, J.Med.Chem. 18,593(1975)

3.1.5. Reduktive Aminierung des Ketoesters (5)

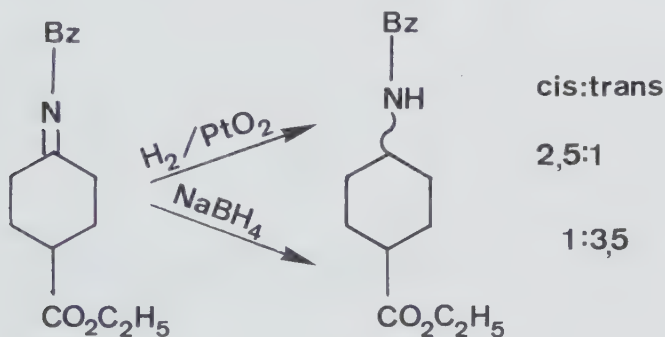
Unter reduktiver Aminierung wird die Umsetzung von Aldehyden oder Ketonen mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen in Anwesenheit eines Reduktionsmittels verstanden. In der Praxis erfolgt diese Umsetzung fast immer mit katalytisch angeregtem Wasserstoff. Diese Reaktion ist eine seit langem angewandte Darstellungsmöglichkeit von Aminen^{63a,b,c}. Mechanismus und sterischer Verlauf von reduktiven Aminierungen substituierter Cycloalkanone wurden bisher dagegen wenig untersucht.

BULL und Mitarb.⁶⁴) fanden bei der Synthese von 4-tert. Butyl-cyclohexyl-phenylamin aus 4-tert. Butyl-cyclohexanon und Anilin, daß die relative Konfiguration der Substituenten davon abhängt, ob katalytisch oder mit komplexen Hydriden reduziert wurde; im ersteren Fall erhielten die Autoren ein cis/trans Isomerenverhältnis von 7,5:1, während die Anwendung von NaBH_4 eine cis/trans Verteilung von 1:2 ergab:

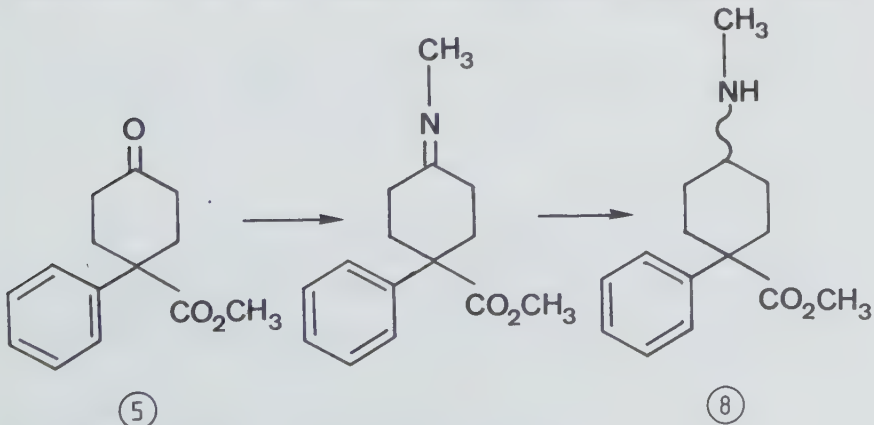


- 63a) W.S.EMERSON, in: Organic Reactions, Vol.4, S.174, John Wiley Sons, New York 1948
- b) F.ZYMALKOWSKY, in: Katalytische Hydrierungen, S.290, F.Enke Verlag, Stuttgart 1965
- c) W.SCHNEIDER und K.LEHMANN, in: Methodicum Chemicum, Bd.6, S.536, G.Thieme Verlag, Stuttgart 1974
- 64) J.R.BULL, D.G.HEY, G.D.MEAKINS und E.E.RICHARDS, J.Chem.Soc.(C) 1967,2077

Ähnliche Erfahrungen wurden in unserer Arbeitsgruppe gemacht. Die Isomerenverteilung hing bei der Darstellung von 4-Benzylamino-cyclohexancarbonsäureethylester davon ab, ob katalytisch oder mit komplexen Hydriden gearbeitet wurde⁶⁵⁾:



Ähnliche Ergebnisse sollten auch für die reduktive Aminierung des Ketoesters (5) zu erwarten sein; äquimolare Mengen (5) und Methylamin (40proz.wässrige Lösung) wurden ohne Isolierung des entstehenden Azomethins mit PtO_2 bei Normaldruck hydriert. Nach Aufarbeitung fiel in 87,6proz. Ausbeute ein farblores Öl an, das ^1H -NMR-spektroskopisch untersucht wurde.



65) K.LEHMANN, Dissertation, Freiburg 1971

Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb.1) des Isomerengemischs (8) zeigt zwei scharfe Singulets bei 3,61 bzw. 3,7 ppm der Methylesterprotonen sowie bei 2,4 und 2,46 ppm zwei scharfe Singulets, die den Methylaminprotonen zugeordnet werden, im jeweiligen Integralverhältnis von 5,3:1. Durch fraktionierte Kristallisation der entsprechenden Aminoesterhydrochloride gelang die Isomerentrennung.

Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb.2) des (trans-4-Methylamino-1-phenyl)-cyclohexancarbonsäuremethylester ((8)-cis) zeigt, daß die Protonen der Methylamino- und der Estermethylgruppe bei tieferem Feld adsorbieren als die des entsprechenden trans-Esters (8)-trans.

Eine Wiederholung der reduktiven Aminierung unter den gleichen Reaktionsbedingungen lieferte ein Isomerengemisch von cis/trans 4:1. Eine Begründung für dieses unterschiedliche Reaktionsverhalten kann nicht gegeben werden. Jedenfalls wurde auch in allen folgenden Versuchsansätzen bei Verwendung von PtO_2 als Katalysator die Bildung von (8)-cis bevorzugt. Diese Beobachtungen decken sich auch mit denen der oben erwähnten Autoren.

Mit der Darstellung des Aminoesters (8)-cis war eine geeignete Vorstufe zur Darstellung von 4-substituierten 2-Azabicyclo[2.2.2]octanen vorhanden.

In Analogie hierzu wurde der 4-Benzylamino-1-phenyl-cyclohexancarbonsäuremethylester ((12)) durch reduktive Aminierung von (5) mit Benzylamin und H_2/PtO_2 dargestellt. Eine Isomerentrennung war aber im Gegensatz zur Darstellung von (8)-cis nicht möglich.

Das ^1H -NMR-Spektrum des Gemischs ließ aber auch hier eine Berechnung der Isomerenverteilung zu; bei zwei Versuchsansätzen wurde durch einen Integralvergleich der Methylesterprotonen ein cis/trans-Verhältnis von 2,55:1 bzw. 3,14:1 ermittelt.

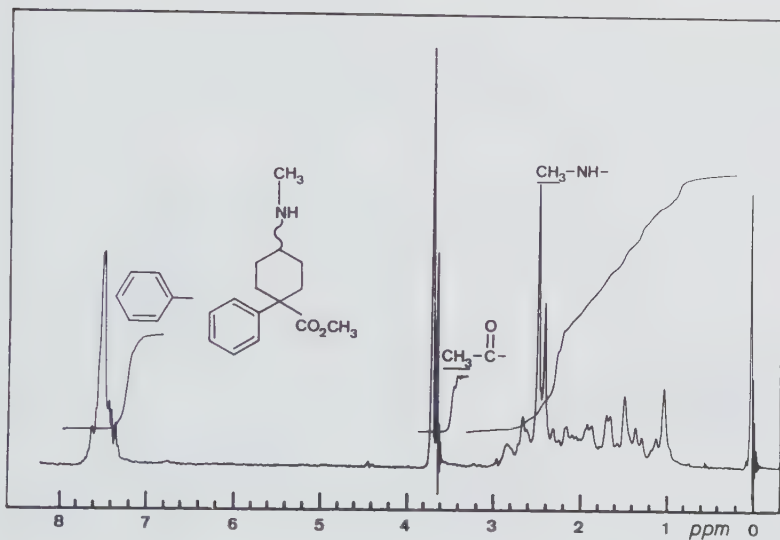


Abb.1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von ⑧ (Isomerengemisch in CDCl_3)

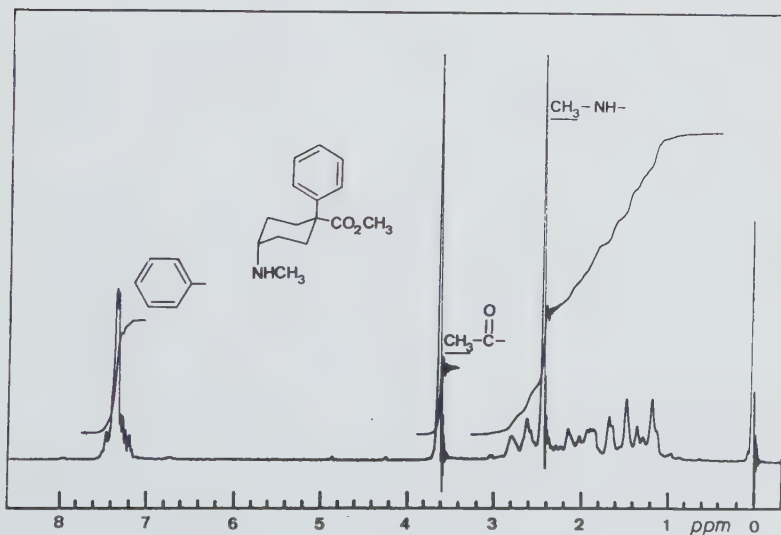


Abb.2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von ⑧-cis (CDCl_3)

3.1.6. Darstellung von 2-Methyl-4-phenyl-2-azabicyclo-
[2.2.2]octanon-(3) (9) und 2-Benzyl-4-phenyl-2-
azabicyclo[2.2.2]octanon-(3) (13)

Das unsubstituierte Lactam des Isochinuclidins wurde zum ersten Mal von HOUBEN und PFAU unter der Bezeichnung iso-Nortropinon beschrieben⁶⁶⁾. Die von diesen Autoren angewandte Darstellungsweise der thermischen Cyclisierung geeigneter basisch substituierter Cyclohexanderivate ist bis heute eine Standardmethode zur Gewinnung bicyclischer Lactame und wird erfolgreich zur Synthese von Isochinuclidin-indolalkaloiden eingesetzt⁶⁷⁾.

In Anlehnung an diese Methode wurde der Aminoester (8)-cis thermisch (a) cyclisiert, wobei ein angelegtes Vakuum die Einstellung des Gleichgewichts verhindern sollte³¹⁾. Die Aufarbeitung lieferte ein Produkt, das sich aufgrund der DC-Untersuchung als Vielkomponentengemisch erwies. Ein Reinigungsversuch mit einer mit saurem Al_2O_3 beladenen Säule brachte keinen Erfolg. Zuletzt wurde eine präp. GC-Trennung durchgeführt; die hohen Siedepunkte der Komponenten führen jedoch zu starken Zersetzungserscheinungen; eine Isolierung und Identifizierung von (9) gelang zwar auf diese Weise, jedoch waren die Ausbeuten unbefriedigend.

Aus diesem Grund wurden die Reaktionsbedingungen dahingehend abgeändert, daß zur Cyclisierung von (8)-cis Alkalialkoholat eingesetzt wurde (b), einer vom Typ her wohlbekannten Variante^{68,69)}.

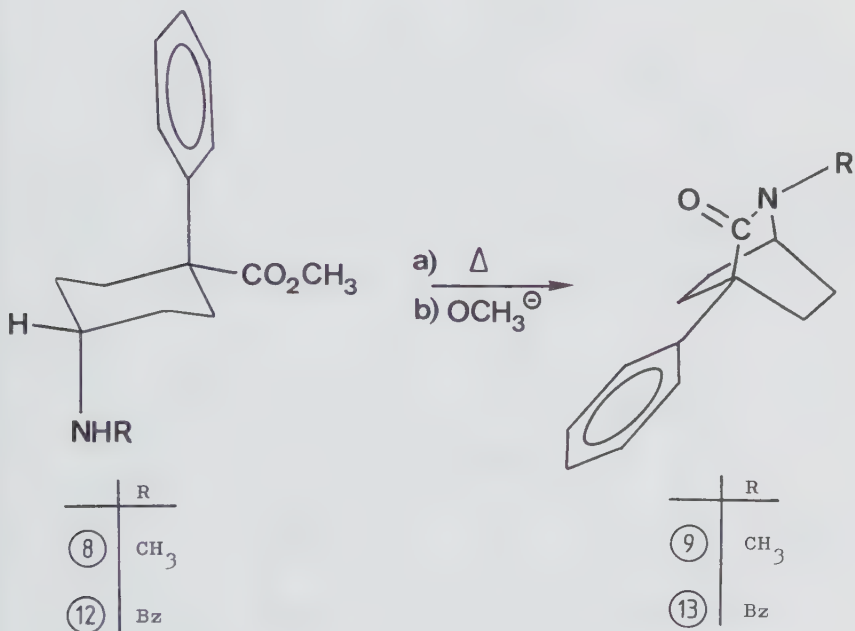
66) J.HOUBEN und A.PFAU, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 49,2294(1916)

67) P.ROSENMUND, W.H.HASE, J.BAUER und R.FRISCHE, Chem.Ber. 108,1871(1975)

68) R.L.BETTS und L.P.HAMMETT, J.Am.Chem.Soc. 59,1568(1937)

69) R.J.De FEOAND und P.D.STRICKLER, J.Org.Chem. 28,2915(1963)

Die übliche Aufarbeitung lieferte reines Lactam (9) in 59,1proz. Ausbeute, bezogen auf den Ketoester (5):

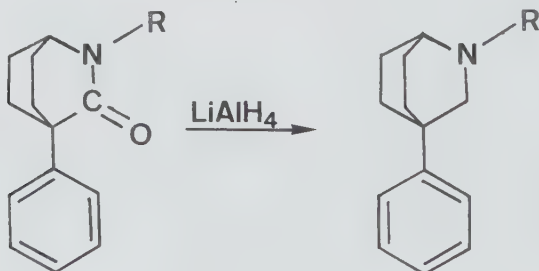


In Analogie hierzu wurde das N-Benzylactam (13) durch Cyclisierung des Aminoesters (12) gewonnen, wobei in diesem Fall das Diastereomergemisch eingesetzt wurde. Die Ausbeute, bezogen auf (5), betrug 53 %.

3.1.7. Darstellung von 2-Methyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan (10) und 2-Benzyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan (14) durch Reduktion der bicyclischen Lactame (9) und (13) mit LiAlH_4

Die Reduktion von Lactamen zu cyclischen Aminen mit LiAlH_4 ermöglicht den Zugang zu einer Vielzahl von heterocyclischen Verbindungen. Die Reduktion 6-gliedriger Lactame verläuft in der Regel ohne Schwierigkeiten.

Die Amidgruppen der Lactame (9) und (13) lassen sich mit einem halben Mol LiAlH_4 pro Mol Lactam zu den entsprechenden Aminen (10) und (14) in 80 bzw. 88proz. Ausbeute reduzieren:



	R
(9)	CH_3
(13)	Bz

	R
(10)	CH_3
(14)	Bz

Die IR-Spektren lassen keine eindeutige Charakterisierung zu; das Verschwinden der Lactamabsorption im 6μ -Bereich kann als Beweis der gelungenen Reduktion angesehen werden.

Das ^1H -NMR-Spektrum von (14) wird im Zusammenhang mit dem seines Oxidationsproduktes interpretiert werden (s.S.102).

3.1.8. Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Abschnitten
3.1.1. bis 3.1.7.

KOELSCH⁴⁸⁾ erhielt im Rahmen seiner Untersuchungen über das Reaktionsverhalten von γ -Cyano- γ -phenyl-pimelinsäuredinitril das N-unsubstituierte 4-Phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octanon-(3) ((58)) in einer 9-stufigen Synthese, ausgehend vom Phenylacetonitril. Seine Gesamtausbeute betrug 8 %.

Dieser Weg wurde von TAKEDA³⁴⁾ verbessert, der als erster das 2-Methyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan ((10)) als Oxalat herstellte. Er wählte die von HORNING⁴⁹⁾ vorgegebene Synthese und stellte das bicyclische Amin, ebenfalls ausgehend vom Phenylacetonitril, in einer 13-stufigen Synthese dar. In diesem Fall wurde die Gesamtausbeute mit 5,3 % errechnet.

In ähnlicher Weise verfuhr SATZINGER⁵⁰⁾ bei der Herstellung des von KOELSCH beschriebenen Lactams; hierzu waren 10 Stufen notwendig. Eine Ausbeuteberechnung war nicht durchführbar, da die von SATZINGER zitierten Autoren hierzu nur unvollständige Angaben machten.

Alle genannten Wege hatten den Aufbau des Cyclohexanringes durch Michael-Addition und Dieckmann-Ringschluß als gemeinsames Merkmal. Der vorliegende Syntheseweg gestattet den Aufbau 4-phenylsubstituierter Isochinuclidine auf eine neuartige Weise. Ausgehend vom im Handel erhältlichen 3-Chlorpropionsäurechlorid werden in 10 Stufen Ausbeuten von 12,5 % ((10)) und 10 % ((14)) erzielt.

Mit den Lactamen (9) und (13) sowie den Aminen (10) und (14) liegen geeignete Vorstufen zur Untersuchung des Reaktionsverhaltens cyclischer Carbinolbasen vor. Auf diese Reaktionen wird später (s.S.79ff.) genauer eingegangen werden.

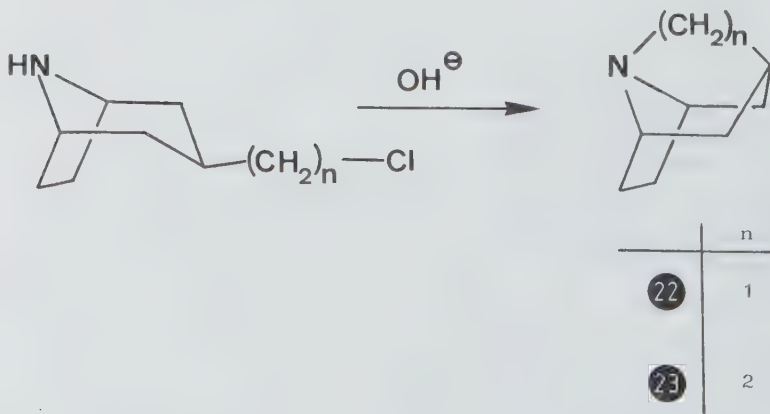
3.2. Versuche zur Darstellung von 4-phenylsubstituierten Isochinuclidinen durch intramolekulare Aminalkylierung

3.2.1. Versuche zur Synthese von 2-Benzyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan ((14)) durch intramolekulare Halogensubstitution

Außer auf dem im Abschnitt 3.1. beschriebenen Weg sollten sich C-4-substituierte Isochinuclidine auch durch intramolekulare Alkylierungen darstellen lassen.

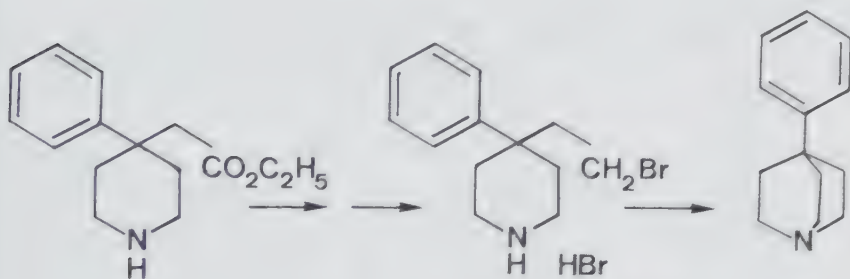
Ganz allgemein ist die Synthese tertiärer Amine durch Umsetzung von Alkylhalogeniden mit sekundären Aminen möglich. Einen Sonderfall dieser Reaktion stellt die zu polycyclischen tertiären Aminen führende intramolekulare Substitution sekundärer Amine durch Alkylhalogenide dar.

LANG⁷⁰⁾ stellte das 8-Azatricyclo[4.2.1.0^{4,8}]nonan ((22)) sowie das 9-Azatricyclo[4.3.1.0^{4,9}]decan ((23)) durch Cyclisierung ω -chloresubstituierter Alkyl-nortropanhydrochloride in alkalischem Milieu her:

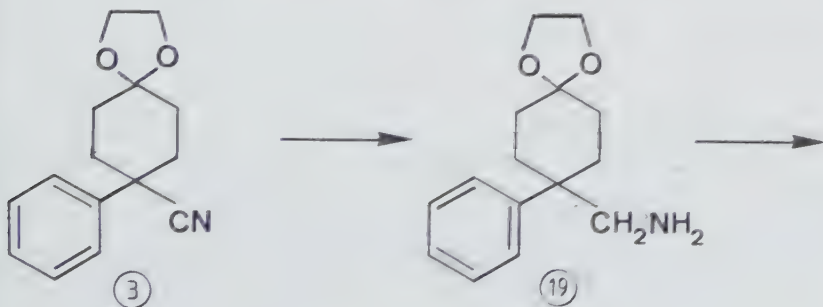


70) B.LANG, Dissertation, Freiburg 1971

In Anlehnung an bekannte Chinuclidinsynthesen^{71a,b)} gelang BOCHOW⁴⁵⁾ die Darstellung des 4-Phenylchinuclidins durch intramolekulare Alkylierung eines geminal disubstituierten Piperidins:

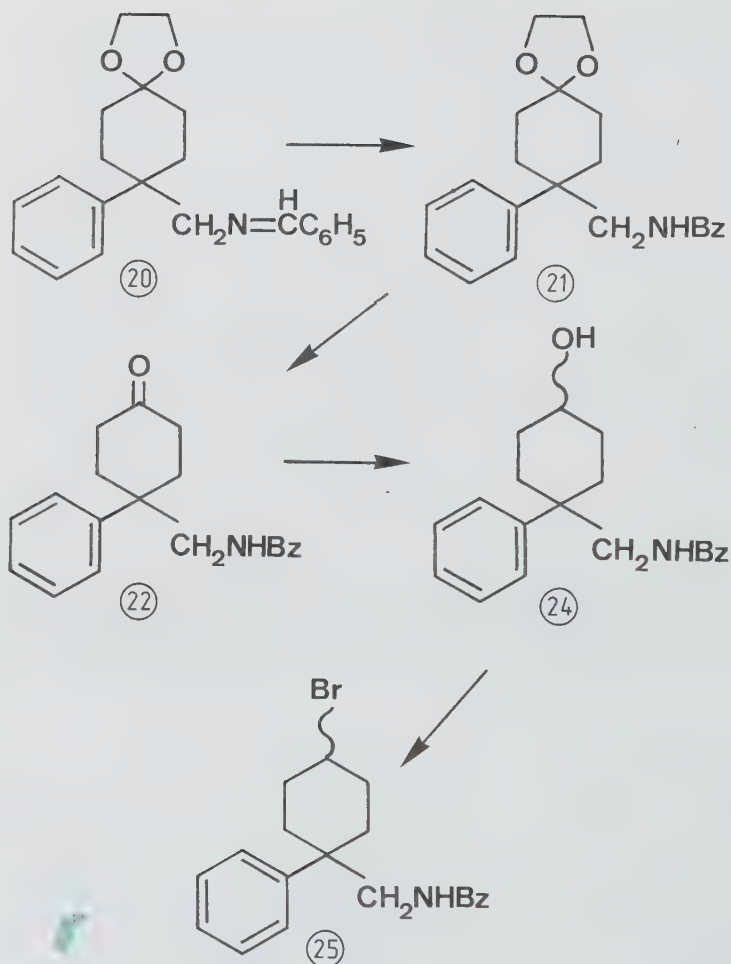


Analog zu diesen Arbeiten sollte als geeignete Vorstufe zur Gewinnung von (24) das N-Benzyl-N-(4-brom-1-phenyl-cyclohexyl)-methylamin (25) dienen, welches sich aus dem Ketaintron (3) in 6 Stufen darstellen läßt.



71a) T.D.PERRINE, J.Org.Chem. 22, 1484 (1957)

b) E.CEPPi und C.A.GROB, Helv.Chim.Acta 57, 2332 (1974)



3.2.1.1. Darstellung von 8-Aminomethyl-8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (19)

Das Ketalamin (19) ließ sich mit LiAlH_4 in THF durch 12 stündiges Erhitzen unter Rückfluß darstellen. Die Destillation lieferte ein farbloses Öl, dessen Einheitlichkeit chromatographisch bewiesen wurde.

3.2.1.2. Darstellung von 8-Benzylidenaminomethyl-8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (20)

Um das primäre Amin (19) in ein sekundäres umzuwandeln, wurde (19) mit Benzaldehyd umgesetzt. Die Reaktion zwischen dem aromatischen Aldehyd und dem aliphatischen Amin trat praktisch quantitativ ein und lieferte das stabile Azomethin (20), das sich unzersetzt destillieren ließ.

3.2.1.3. Reduktion des Imins (20) mit LiAlH_4 zu 8-Benzylaminomethyl-8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (21)

Durch Erhitzen einer Lösung von (20) in THF mit LiAlH_4 unter Rückfluß gelang die Reduktion des Azomethins zum substituierten Benzylamin (21), das nach Destillation im Kugelrohr als farbloses Öl anfällt.

3.2.1.4. Darstellung von 4-Benzylaminomethyl-4-phenyl-cyclohexanon (22) durch saure Hydrolyse des Ketals (21)

Das Aminoketal (21) wurde durch salzsaure Hydrolyse deketalisiert. Die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes lieferte ein gelbes Öl in 68,3proz. Ausbeute, das sich gleichfalls im Kugelrohr destillieren ließ. Bevor die spektroskopische Strukturaufklärung diskutiert wird, müssen an dieser Stelle einige allgemeine Bemerkungen über das Verhalten von Aminoketonen gemacht werden.

3.2.1.5. Amin-Carbonylwechselwirkungen, eine Betrachtung bezüglich des Aminoketons (22)

Bei geeigneten sterischen und konstitutionellen Voraussetzungen können Aminoaldehyde und -ketone Wechselwirkungen zwischen primärer oder sekundärer Aminogruppe und der Carbonylgruppe zeigen, die im Extremfall zur Ausbildung einer kovalenten C-N-Bindung führen. Wenn eine solche Wechselwirkung intramolekular stattfindet, resultiert daraus ein cyclisches Ringsystem; intermolekulare Reaktionen dieser Art führen zu Oligo- und Polymerisationen. Zur systematischen Untersuchung solcher Wechselwirkungsbeziehungen eignen sich aber nur solche Verbindungen, die monomere α -Carbinolamine ausbilden können.

Die Intensität solcher intramolekularen Austauschreaktionen konnte durch spektroskopische Methoden schon vor längerer Zeit untersucht werden. LEONARD und Mitarb. maßen die Carbonylabsorptionen cyclischer Aminoacyloine mittlerer Ringgröße im IR und erklärten die Verschiebungen nach tieferer Frequenz mit intramolekularen Wechselwirkungen⁷²⁾. Die Ausbildung eines α -Carbinolamins war hier jedoch in keinem Fall möglich, da der Stickstoff in allen untersuchten Fällen trisubstituiert war. In einer späteren Arbeit erklärte derselbe Autor⁷³⁾ die Tendenz, eine Amin-Carbonylwechselwirkung einzugehen mit dem Freiwerden von Energie bei der Kombination einer elektrophilen mit einer nucleophilen Gruppe in Ringen mittlerer Größe.

Nach Untersuchungen von COPE sind intramolekulare Wechselwirkungen auf Orbitalüberlappungen im Grundzustand oder im elektronenangeregten Zustand zurückzuführen⁷⁴⁾.

72) N.J.LEONARD, R.C.FOX, M.OKI und S.CHIAVARELLI, J.Am. Chem.Soc. 76, 630 (1954)

73) N.J.LEONARD, M.OKI und S.CHIAVARELLI, J.Am.Chem.Soc. 77, 6234 (1955)

74) A.C.COPE, M.M.MARTIN und M.A.Mc KERVEY Q.Rev.Chem.Soc. 20, 119 (1966)

Sie können als chemische Reaktionen aufgefaßt werden, die zur Ausbildung echter kovalenter Bindungen zwischen 2 Atomen in geeigneter Position eines Ringes führen können. Ursache für eine solche Wechselwirkung ist der sogenannte "Näherungseffekt", der durch eine Anregung des Atoms wegen der räumlichen Nähe einer geeigneten funktionellen Gruppe im gleichen Molekül zustandekommt.

In jüngerer Zeit veröffentlichte BIRNBAUM IR-spektroskopische Untersuchungen über Amin-Carbonylwechselwirkungen. Er stellte fest, daß zwischen dem Abstand des Kohlenstoffs einer Carbonylgruppe und dem Stickstoffatom einerseits und der IR-Carbonylabsorption andererseits eine lineare Beziehung besteht⁷⁵⁾.

Wenn bestimmte sterische und elektronische Voraussetzungen gegeben sind, kann die α -Carbinolaminstruktur stabil sein. Diese Beständigkeit gilt aber, von Ausnahmen abgesehen⁷⁶⁾, nur für cyclische Verbindungen. Zu einem großen Teil handelt es sich dabei um Naturstoffe. THON⁴⁶⁾ und BOCHOW⁴⁵⁾ haben die diesbezügliche Literatur bis 1975 erschöpfend referiert, so daß an dieser Stelle nur neuere Ergebnisse erwähnt werden sollen.

In den Verbindungen ⁷⁴ 77) sowie ²⁵ 78) und ²⁶ 79) ist diese Amin-Carbonylwechselwirkung derartig stark ausgeprägt, daß spektroskopische Untersuchungen dieser Substanzen das Vorhandensein einer Carbonylgruppe nicht mehr anzeigen.

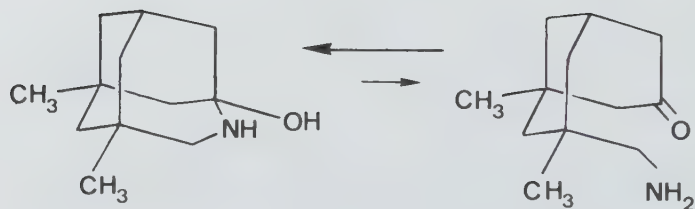
75) G.I.BIRNBAUM, J.Am.Chem.Soc. 96,6165(1974)

76) H.MÖHRLE und C.M.SEIDEL, Arch.Pharm. 309,503(1976)

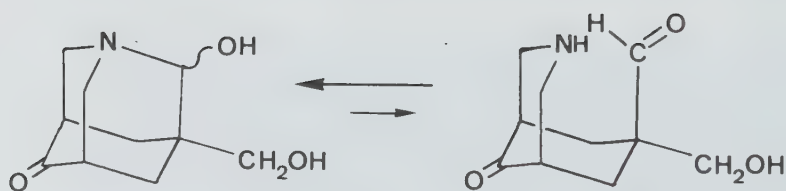
77) T.SASAKI, S.EGUCHI, T.KATADA und O.HIROAKI, J.Org.Chem. 42,3741(1977)

78) W.N.SPECKAMP und H.v.OOSTERHOUT, Heterocycles 7,165(1977)

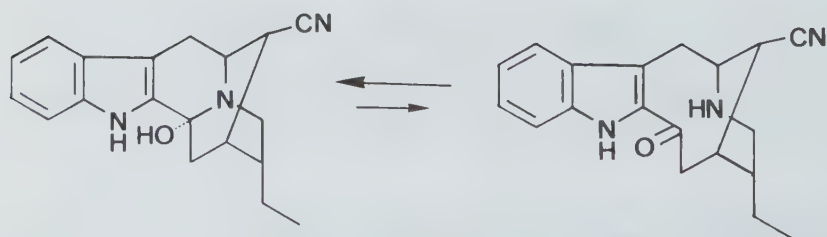
79) J.KUTNEY, G.K.EIGENDORF, H.MATSUE, A.MURAI, K.TANAKA, W.L.SUNG, K.WADA und B.R.WORTH, J.Am.Chem.Soc. 100,938 (1978)



24



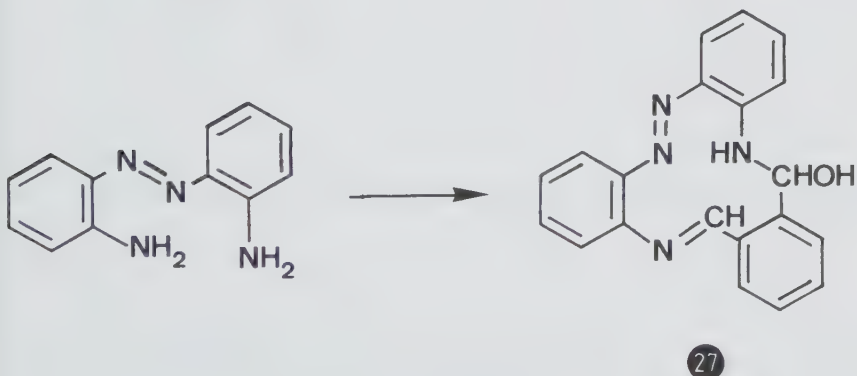
25



26

Die Verbindungen liegen praktisch vollständig in der α -Carbinolaminform vor; Enaminbildung ist aus sterischen Gründen bei diesen Strukturen ausgeschlossen⁸⁰⁾.

Die Stabilität dieser α -Carbinolaminstrukturen wurde von den zitierten Autoren weder untersucht noch theoretisch begründet. Im Gegensatz dazu fand SKRABAL⁸¹⁾ bei der Darstellung des α -Carbinolamins **27** aus 2,2'-Diaminoazobenzol und Phthalaldehyd, daß die Phenylazogruppe als Elektronenakzeptor für die thermodynamische Stabilisierung verantwortlich gemacht werden müsse:



Aus diesen Gründen ist es interessant zu erfahren, ob im Aminoketon **22** sterische und elektronische Voraussetzungen gegeben sind, die eine Wechselwirkung mit dem entsprechenden α -Carbinolamin hervorrufen könnten. Mit Hilfe von IR- und ¹H-NMR-Spektroskopie soll nun geklärt werden, ob die Verbindung ein solches Tautomerengleichgewicht ausbildet.

Das IR-Spektrum von **22** (Abb.3) zeigt eine Carbonylabsorption normaler Intensität ohne Aufspaltung und ohne Frequenzverschiebung, vereinbar mit denen unbeeinflusster Cyclohexa-

80) F.S.FACETT, Chem.Rev. 47,219(1950)

81) P.SKABAL und M.HOHL-BLUMER, Helv.Chem.Acta 52,2906(1976)

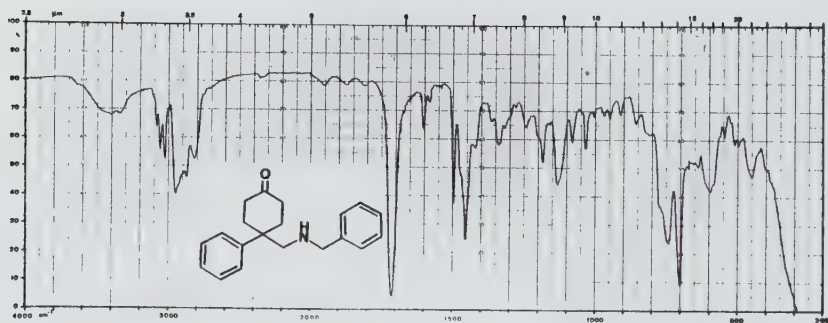


Abb.3: IR-Spektrum von ②② (Film)

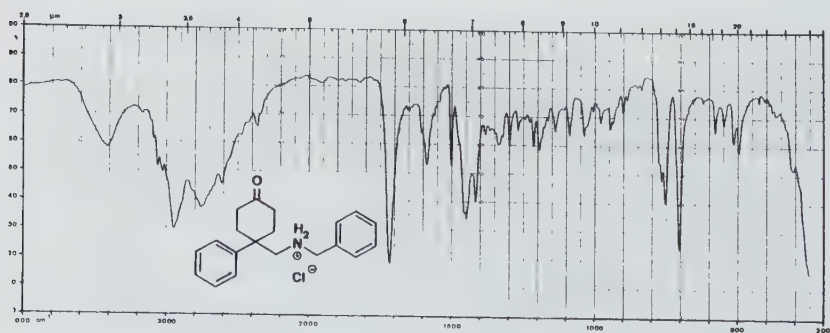


Abb.4: IR-Spektrum von ②②·HCl (KBr)

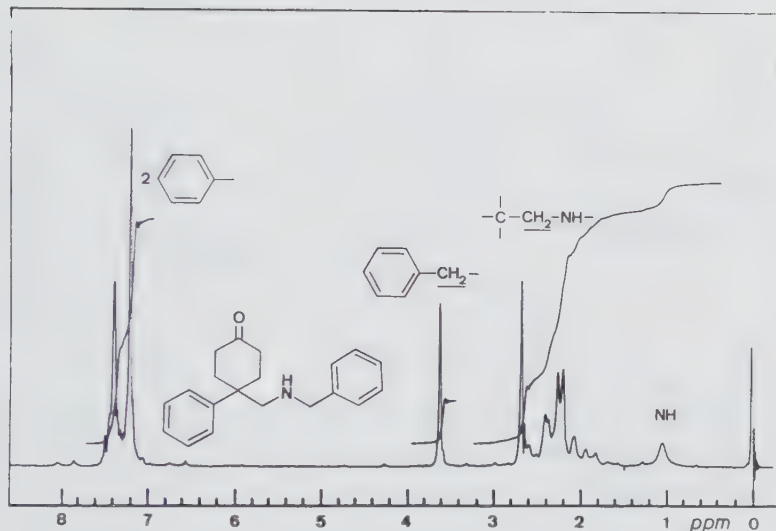


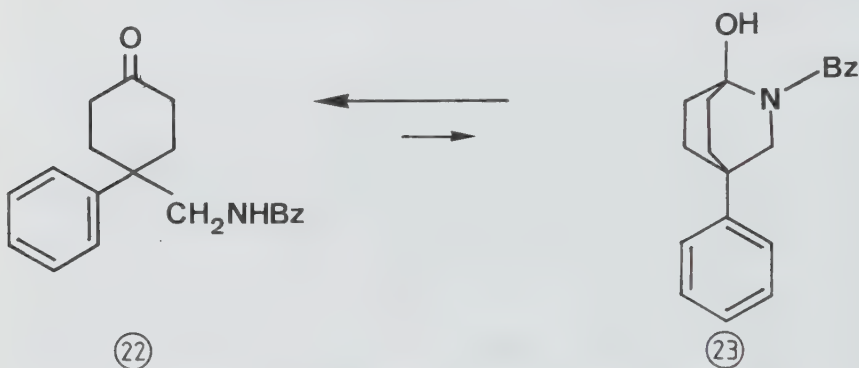
Abb.5: ^1H -NMR-Spektrum von (22) (CDCl_3)

none. Auch die Aufnahme des IR-Spektrums der Base (22) in CHCl_3 zeigt weder hinsichtlich der Lage noch der Intensität eine signifikante Änderung der Carbonylvalenzschwingung.

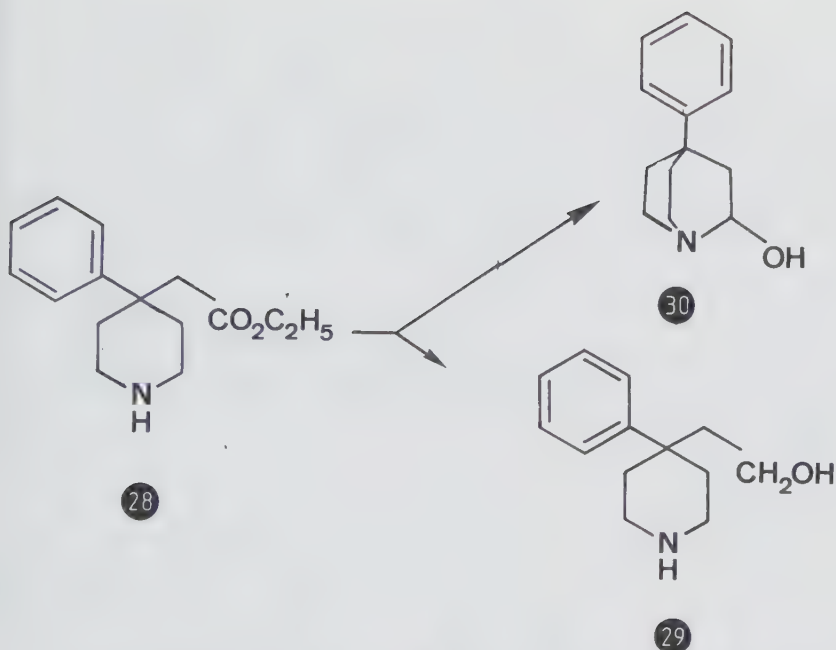
Das IR-Spektrum des Hydrochlorids von (22) (Abb.4) kann gleichfalls mit der Struktur des Aminoketons vereinbart werden. Den Spektren kann kein Anzeichen entnommen werden, daß ein Gleichgewicht mit der entsprechenden α -Carbinolaminform vorliegt.

Im ^1H -NMR-Spektrum (Abb.5) erscheint bei 1,06 ppm ein verbreitertes Singulett für das mit D_2O austauschbare NH-Proton. Von 1,5 bis 2,83 ppm werden die Methylenprotonen des Cyclohexanrings als Multiplett registriert, das vom Singulett der dem quartären Kohlenstoff benachbarten Methylengruppe teilweise überlagert wird. Die Integrale entsprechen der vorgeschlagenen Struktur.

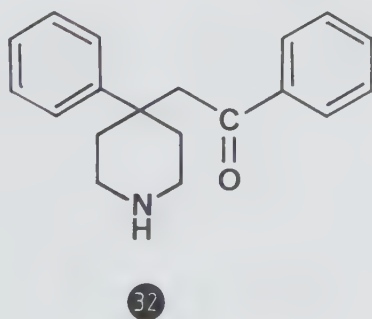
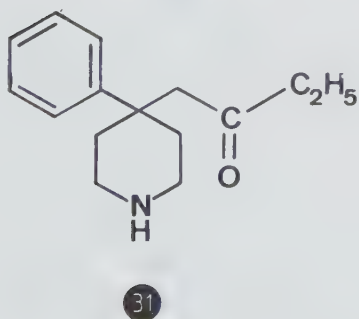
Somit ist auch dem ^1H -NMR-Spektrum von (22) das Vorhandensein eines Tautomerengleichgewichts nicht zu entnehmen.



Die Tatsache, daß sich die Verbindung (22) wie ein Aminoketon verhält, dürfte wohl darin begründet sein, daß erstens eine Ketocarbonylgruppe ein nur relativ schwach ausgeprägtes Nucleophilitätszentrum ist und zweitens, der Benzylsubstituent eine gewisse sterische Behinderung bei der Ausbildung einer Wechselwirkungsbeziehung darstellt. Diese Überlegungen stehen in Beziehung zu den von BOCHOW⁴⁵⁾ durchgeführten Untersuchungen; bei der Reduktion des Aminoesters (28) mit LiAlH_4 entstand statt des erwarteten Aminoalkoholes (29) das α -Carbinolamin (30) :



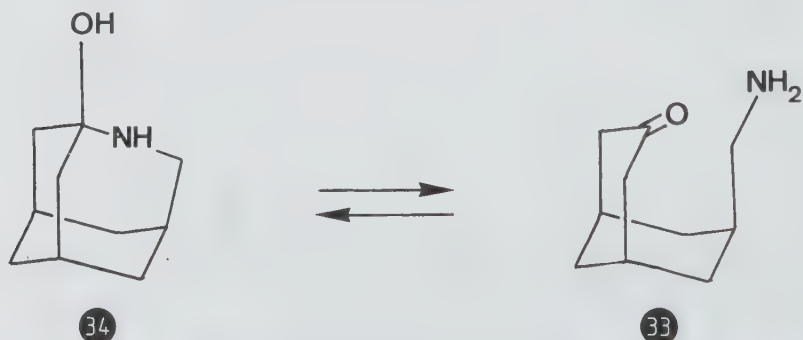
Die Aminoketone 31 und 32 zeigen dagegen keinerlei Neigung, eine Amin-Carbonylwechselwirkung einzugehen⁴⁵⁾.



Das Bestehen eines Gleichgewichts zwischen der Aminoketon- und der α -Carbinolaminform von (22) ist spektroskopisch nicht erkennbar und liegt daher - falls ein solches überhaupt besteht - weitgehend auf der Seite des Aminoketons.

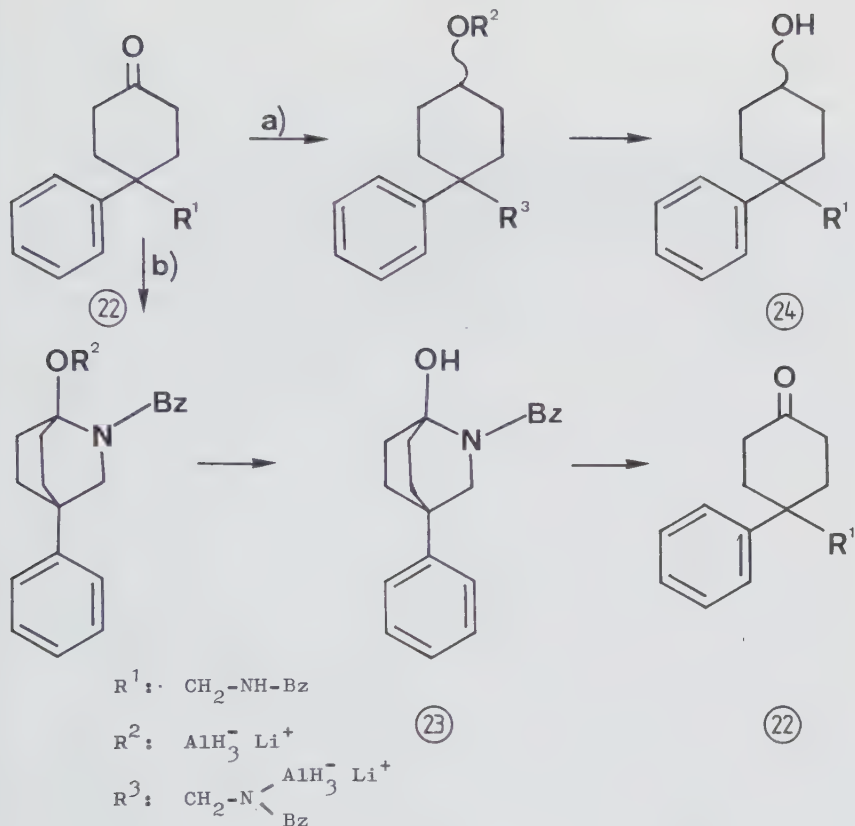
Es sollte nun nachgeprüft werden, ob eine N-metallierte Form des Aminoketons eine spektroskopisch ersichtliche Gleichgewichtslage mit der entsprechenden O-metallierten α -Carbinolaminform ausbildet.

KOVACIC⁸²⁾ stellte bei der Untersuchung des Aminoketons (33) fest, daß dieses unter Metallierungsbedingungen vollständig zum O,N-dimetallierten α -Carbinolamin (34) umgewandelt wurde:



Daher wurde (22) den Bedingungen einer LiAlH_4 -Reduktion unterworfen, wobei folgende Reaktionsmöglichkeiten denkbar sind:

82) P.KOVACIC, J.H.LIU, E.M.LEVI und P.D.ROSKOS, J.Am.Chem. Soc. 93,5801(1971)



Im ersten Fall (Weg a) wird die Ketofunktion "normal" komplexiert und liefert nach Hydrolyse den entsprechenden Aminoalkohol (24).

Im zweiten Fall (Weg b) erfolgt O-Metallierung des tautomeren Isochinuclidinderivats, welches nach Hydrolyse das eingesetzte Aminoketon (22) ausbildet.

Die Aufarbeitung lieferte ein Öl, das nach Kugelrohrdestillation analysenrein erhalten wurde.

Im IR-Spektrum (Abb.6) fehlt die Absorption im 6μ -Bereich, dafür erscheint bei 3600 cm^{-1} eine starke verbreiterte Bande, die einer OH-Valenzschwingung zugeordnet wird.

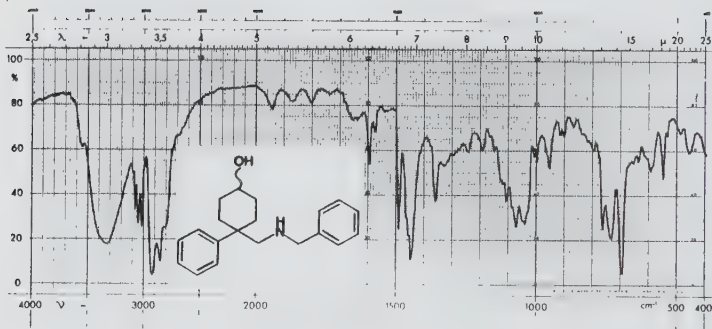


Abb.6: IR-Spektrum von ②④ (Film)

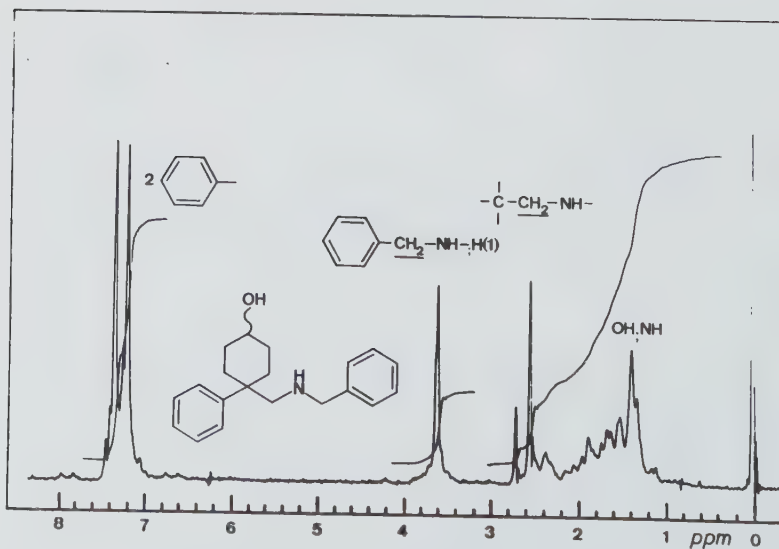


Abb.7: ^1H -NMR-Spektrum von ②④ (CDCl_3)

Im ^1H -NMR-Spektrum (Abb.7) ist zwischen 1 und 2,8 ppm ein Multiplett zu erkennen, das 12 Protonen entspricht, von denen 8 den Protonen am Cyclohexanring, 2 den mit D_2O austauschbaren NH- bzw. OH-Protonen und 2 den Protonen der dem quartären Kohlenstoff benachbarten Methylengruppe zuzuordnen sind. Zwischen 3,3 und 3,9 ppm tritt ein weiteres Signal auf, das als Multiplett dem Proton am C-1 zugeordnet wird und vom Singulett der Methylenprotonen des Benzylrests überlagert wird. Das Integral über dem Aromatenbereich zeigt 10 Protonen an.

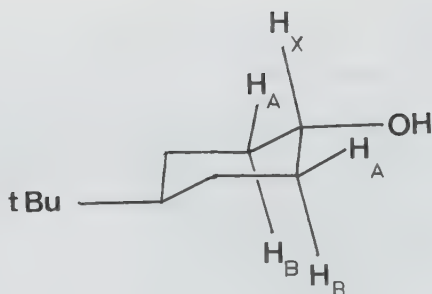
Aus diesen spektralen Daten und der Elementaranalyse ist ersichtlich, daß auch unter Metallierungsbedingungen keine Amin-Carbonylwechselwirkung auftritt und das Aminoketon (22) "normal" zum Aminoalkohol (24) reduziert wurde.

Bezüglich des sterischen Verlaufs der Reduktion von (22) kann die Bildung des Aminoalkohols (24) mit äquatorialer OH-Gruppe angenommen werden⁸³⁾. Dies kommt im ^1H -NMR-Spektrum ebenfalls zum Ausdruck.

Nach Untersuchungen von FELTKAMP und FRANKLIN⁸⁴⁾ können zur Beurteilung der räumlichen Lage der Substituenten an Cyclohexanderivaten neben der chemischen Verschiebung vor allem die Bandenbreiten als Summe der Kopplungskonstanten herangezogen werden. Das tertiäre Proton H_X am OH-substituierten Kohlenstoffatom eines Cyclohexanolderivats kann als X-Teil eines $\text{A}_2\text{B}_2\text{X}$ -Teilspektrums aufgefaßt werden.

83) D.H.R. BARTON, J.Chem.Soc. 1953, 1029

84) H.FELTKAMP und N.C.FRANKLIN, Liebigs Ann.Chem. 683, 55(1965)



Bei 4-tert. Butylcyclohexanol wurde für J_{AE} 4,2 Hz und für J_{AA} 11,2 Hz gefunden⁸⁵⁾. Die Bandenbreite des Protons am C-1 betrug 30,8 Hz.

Die gefundene Bandenbreite des Multipletts des Protons am C-1 des Aminoalkohols (24) beträgt 34 Hz; somit muß die Hydroxylgruppe äquatorial stehen. Die Bedeutung der relativen Konfiguration der Substituenten am Cyclohexanring für den weiteren Syntheseverlauf wird im Abschnitt 3.2.1.7. erörtert werden.

3.2.1.6. Darstellung von N-Benzyl-N-(4-brom-1-phenylcyclohexyl)-methylanmoniumbromid ((25)·HBr)

Mit dem Aminoalkohol (24) scheint eine geeignete Vorstufe zum Isochinclidin (14) vorhanden zu sein. Zur Synthese von (25)·HBr wurde die Base (24) in azeotroper Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß erhitzt. Zur Vermeidung von Oxidationsprodukten durch freiwerdendes Brom wurde dem Reaktionsansatz Phenol beigegeben. Diese Schutzmaßnahme brachte allerdings den Nachteil mit sich, daß sich dadurch die Ausbeute verminderte, weil sowohl (25)·HBr als auch die als Nebenprodukte entstehenden polybromierten Phenole und Chinone annähernd die

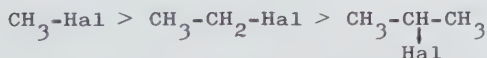
85) F.A.L.ANET, J. Am. Chem. Soc. 84, 1053 (1962)

gleichen Löslichkeitseigenschaften zeigten, was die Isolierung erschwerte. Nach Aufarbeitung wurde (25)·HBr kristallin erhalten.

3.2.1.7. Versuche zur Darstellung von 2-Benzyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan ((14)) durch Cyclisierung der Halogenbase (25)

Zunächst wurde eine methanolische Lösung von (25)·HBr in natronalkalisches Methanol getropft und nach Erhitzen aufgearbeitet. Als einziges Produkt konnte jedoch nur Ausgangsamin (25) isoliert werden. Eine Variation^{86a)} der Reaktionsbedingungen brachte keinen Erfolg. Das Mißlingen der Reaktion unter diesen Bedingungen im Vergleich zur erfolgreichen Cyclisierung von 4-Phenylchinuclidin⁴⁵⁾ dürfte in den folgenden 2 Begründungen zu suchen sein:

1. Bei nucleophilen Austauschreaktionen spielen sterische Effekte für den Reaktionsablauf eine nicht unwesentliche Rolle. Die Raumerfüllung der Nachbaralkylgruppen im Halogenid bestimmt die Reaktionsgeschwindigkeit in bekannter Weise:

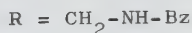
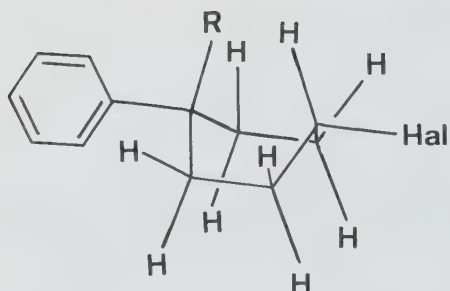


Im Halogenamin (25) liegt die besonders ungünstige "Isopropylhalogenidstruktur" vor.

2. Bezüglich des Mechanismus solcher Substitutionen wird im allgemeinen eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion als Grundtyp postuliert^{86a, b)}. Das bedeutet für den Fall des Halogenamins (25), daß nur eine der möglichen Konfigurationen, nämlich die, in der die sekundäre Aminogruppe und das Halogenatom transständig sind, zur Cyclisierung befähigt ist:

86a) C.K.INGOLD, in: Structure and Mechanisms in Organic Chemistry, Kap.7, Bell and Sons, London 1953

b) A.STREITWIESER, Chem.Rev. 56, 571 (1956)



(25)

Das Isomerenverhältnis der Halogenbase läßt sich spektroskopisch und chromatographisch nicht feststellen. Auch vom Mechanismus der beiden vorangegangenen Reaktionen läßt sich keine sichere Bestimmung der relativen Konfiguration der Substituenten ableiten. Zwar führt die Reduktion des Amino-ketons (22) zu einem Alkohol mit äquatorialer Orientierung der OH-Gruppe (s.S. 46), jedoch muß die Möglichkeit der Epimerisierung bei der Darstellung von (25) in Betracht gezogen werden. Außerdem ist die Position der Substituenten am C-4 nicht bekannt. Das Mißlingen der Cyclisierung macht wahrscheinlich, daß die genannten funktionellen Gruppen von (25) cis-ständig sind.

Daher wurde versucht, durch Umwandlung des Alkylbromids in einen Perchlorsäureester ein "Powerful alkylating agent" zu erhalten, der in der Lage sein soll, zum Isochinuclidin nach S_{N1} zu cyclisieren. Alkylhalogenide lassen sich durch Umsetzung mit Silberperchlorat in die entsprechenden Perchlorsäureester umsetzen⁸⁷⁾, die wegen der geringen Nucleophilie des Perchloratanions zur intramolekularen Alkylierung befähigt sein sollen⁸⁸⁾, wenn die strukturellen Voraussetzungen gegeben sind.

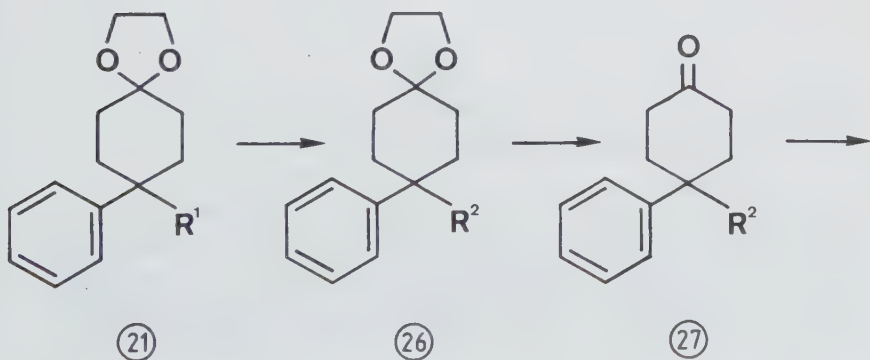
87) C.D.BEARD und K.BAUM, J.Org.Chem. 39, 3875 (1974)

88) C.D.BEARD und K.BAUM, J.Am.Chem.Soc. 96, 3233 (1974)

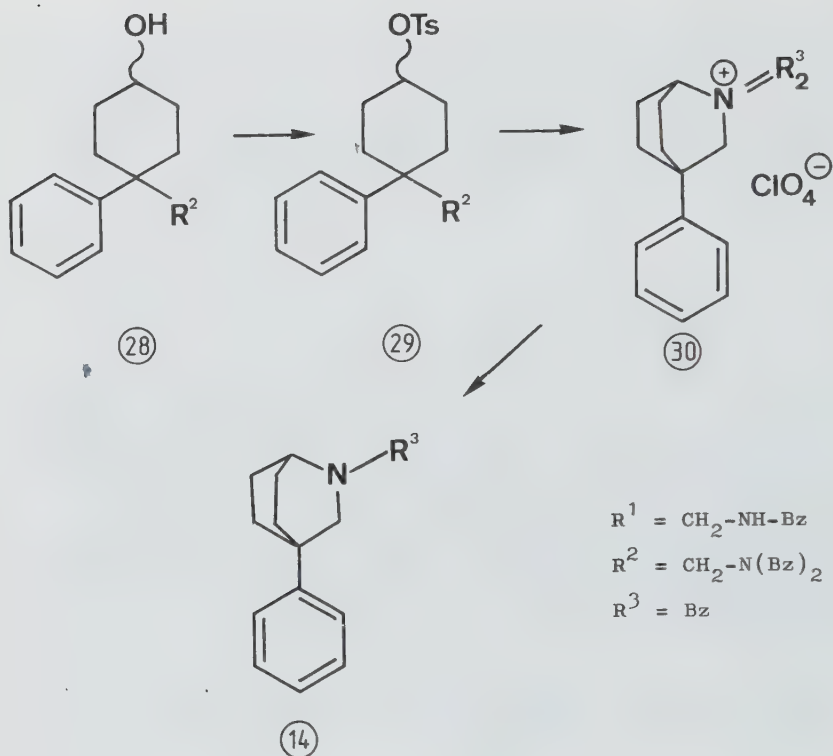
Eine Umsetzung auf diese Weise führte jedoch nur zu einem Mehrkomponentengemisch, das nicht aufgetrennt und identifiziert werden konnte. Da die Variation der Reaktionsbedingungen keine Verbesserung brachte, wurde versucht, das Isochinclidin (14) über das entsprechende Quartärsalz herzustellen.

3.2.2. Versuche zur Synthese von 2,2-Dibenzyl-4-phenyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]octan-perchlorat ((30))

Genauso wie der Aminalkylierung von Alkylhalogeniden kommt dem Ersatz veresterter Hydroxygruppen durch Aminfunktionen große Bedeutung zu. Ohne Schwierigkeiten gelingt oft die Darstellung quartärer Ammoniumsalze durch intramolekulare Alkylierung tertiärer Amine⁸⁹⁾. Daher wurde die Darstellung des Isochinclidins (14) auf nachstehend beschriebenen Weg versucht:



89) J. GOERDELER, in: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 11, 2, S. 613, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1958



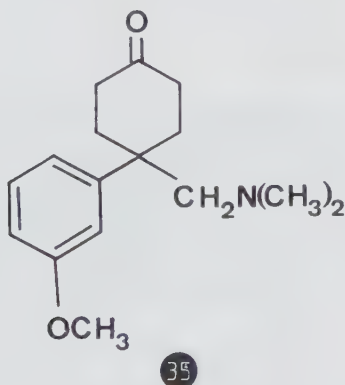
3.2.2.1. Darstellung von 8-Dibenzylaminomethyl-8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (26)

Das aus dem Nitril (3) in 3 Reaktionsschritten gewonnene Aminoketal (21) wurde glatt mit Benzylbromid in ethanolischer Lösung alkyliert, wobei Natriumcarbonat als Säurefänger verwendet wurde. Nach Aufarbeitung fiel (26) als gelbes Öl an.

3.2.2.2. Darstellung von 4-Dibenzylaminomethyl-4-phenyl-cyclohexanon (27)

Das Ketal (26) wurde in wäßriger Salzsäure hydrolysiert und lieferte (27) als farbloses hochviskoses Öl in quantitativer Ausbeute.

Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß eine der Struktur von (27) sehr ähnliche Verbindung, nämlich 4-Dimethylaminomethyl-4-(m-methoxyphenyl)-cyclohexanon (35) synthetisiert und auf ihre analgetische Wirksamkeit getestet wurde⁹⁰⁾.



3.2.2.3. Darstellung von 4-Dibenzylaminomethyl-4-phenyl-cyclohexanol (28)

Das Aminoketon (27) wurde auf die übliche Weise mit LiAlH_4 in THF zum entsprechenden Aminoalkohol reduziert. Nach Aufarbeitung resultierte ein farbloses Öl, das beim Anreiben durchkristallisierte.

90) T.YASHIRO und H.SHIRAI, Yakugaku Zasshi 96, 532 (1976)
Chem.Abstr. 85, 77727e (1976)

3.2.2.4. Darstellung von p-Toluolsulfonsäure-(4-dibenzylaminomethyl-4-phenyl)-cyclohexylester (29)

Die Synthese des p-Toluolsulfonsäureesters (29) erfolgte nach bekanntem Verfahren⁹¹⁾. Als Rohprodukt fiel ein gelbes Öl an, welches auf Zugabe von Ether spontan kristallisierte.

Das IR-Spektrum (Abb.8) zeigt die charakteristischen SO-Valenzschwingungen bei 1180 und 1350 cm^{-1} . Ein weiterer Hinweis auf die Struktur von (29) ist das Verschwinden der intensiven OH-Bande bei 3260 cm^{-1} von (28).

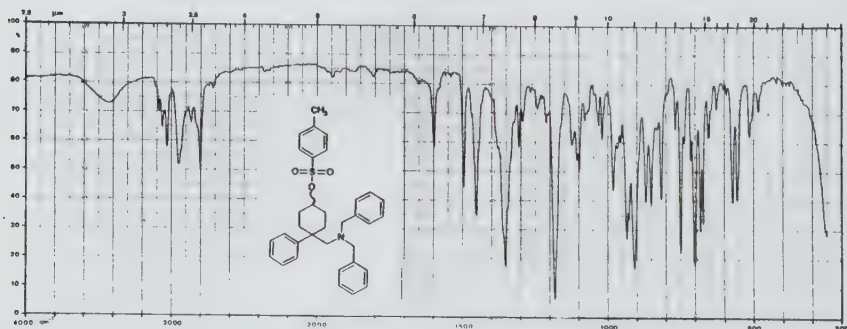


Abb.8: IR-Spektrum von (29) (KBr)

Im ¹H-NMR-Spektrum (Abb.9) von (29) erscheinen die Protonen der Methylgruppe als Singulett bei 2,4 ppm, die Protonen der dem quartären Kohlenstoff benachbarten Methylengruppe sowie die 4 Methylenprotonen der Benzylreste bei 2,56 und

91) C.S.MARVEL und V.C.SEKERA, Org.Synth. 20,50(1940)

3,23 ppm gleichfalls als Singulett. Charakteristisch ist die Aufspaltung im Bereiche der aromatischen Protonen zwischen 6,83 und 8 ppm; über dem AB-Quartett der 4 Protonen des p-Toluolsulfonsäurerests liegt teilweise das verbreiterte Singulett der 15 Phenylprotonen.

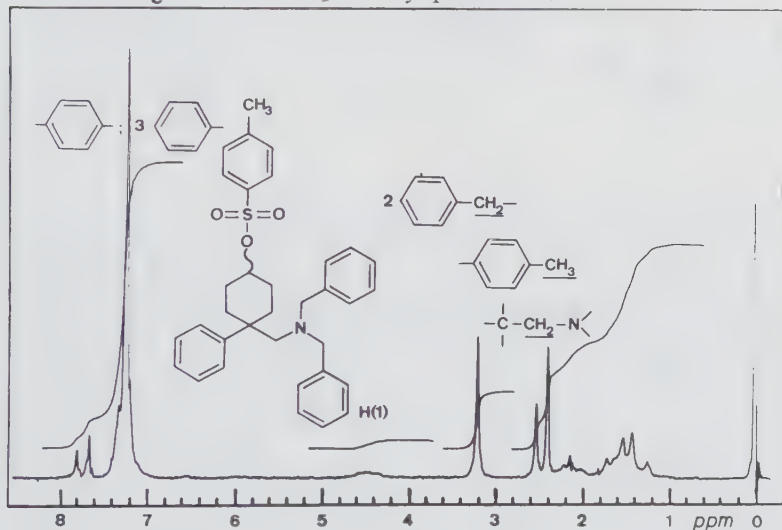


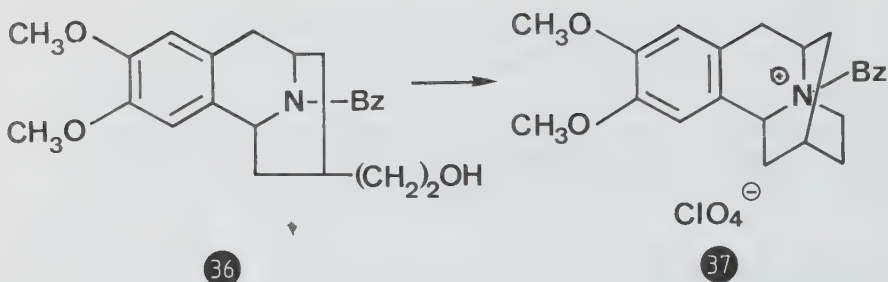
Abb. 9: ^1H -NMR-Spektrum von (29) (CDCl_3)

3.2.2.5. Versuche zur Synthese von 2,2-Dibenzyl-4-phenyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]octan-perchlorat (30)

Cyclische quartäre Ammoniumsalze bilden sich aus den entsprechenden p-Toluolsulfonsäureestern von Aminoalkoholen schon unter milden Bedingungen⁹²⁾. YONEDA gelang die Darstellung des Quartärsalzes (37) über den p-Toluolsulfonsäureester aus dem Aminoalkohol (36), ohne den Ester zu isolieren⁹³⁾.

92) F.GALINOVSKY und H.NESVADBA, Monatsh.Chem. 85, 1300 (1954)

93) N.YONEDA, Chem.Pharm.Bull. 12, 1478 (1964)



Dieses Ergebnis konnte von SAUERBIER⁹⁴⁾ nicht reproduziert werden; allerdings erhielt er den Aminoalkohol 36 auf einem anderen Syntheseweg, der unter Umständen eine *exo*-Orientierung (bezogen auf die N-Brücke) der Hydroxyethylengruppe mit sich brachte.

In Anlehnung an die Darstellung von 37 durch YONEDA⁹³⁾ wurde versucht, 29 thermisch zu cyclisieren. Nach der Aufarbeitung konnte jedoch als einziges definiertes Produkt die Ausgangsverbindung isoliert werden. Eine Modifizierung der Reaktionsbedingungen (Erhöhung der Temperatur, Verlängerung der Reaktionsdauer) führte gleichfalls nicht zum Ziel; in allen Fällen konnte die Bildung eines Quartärsalzes nicht beobachtet werden.

Das Scheitern der Cyclisierung beruht offensichtlich auf der ungünstigen Konfiguration der funktionellen Gruppen am Cyclohexanring (vgl. S. 48). Als Mechanismus kann ebenfalls eine S_{N2} -Reaktion angenommen werden; diese wird durch die Verwendung relativ unpolarer aprotischer Lösungsmittel begünstigt. Ebenfalls wie bei der Halogenbase 25 ist eine Bestimmung der relativen Konfiguration nicht möglich. Wegen des Scheiterns der Reaktion muß der Schluß gezogen werden, daß in 29 die Acyloxy- und die Benzylaminomethylgruppe *cis*-ständig konfiguriert sind.

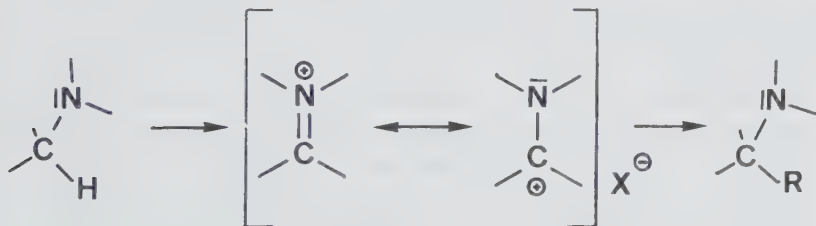
⁹⁴⁾ R. SAUERBIER, Dissertation, Freiburg, in Vorbereitung

Mit diesen Befunden wurden die Untersuchungen zum Zugang von 4-phenylsubstituierten Isochinuclidinen, ausgehend vom 3-Chlorpropionsäurechlorid, beendet. Eine von diesem Weg unabhängige Synthese, die zum gleichen System führt, wird später (s.S.111ff.) besprochen werden.

Zunächst wird jedoch ein Weg aufgezeigt, der es gestattet, 3,4-diphenylsubstituierte Isochinuclidine zu synthetisieren.

3.3. Synthese von 3,4-diphenylsubstituierten 2-Azabicyclo-[2.2.2]octanen

Eine bewährte Methode, um Aralkylreste in α -Stellung von tertiären Aminen einzuführen, ist die Oxidation derselben zu den entsprechenden Imoniums Salzen und nachfolgende Umsetzung mit metallorganischen Verbindungen:

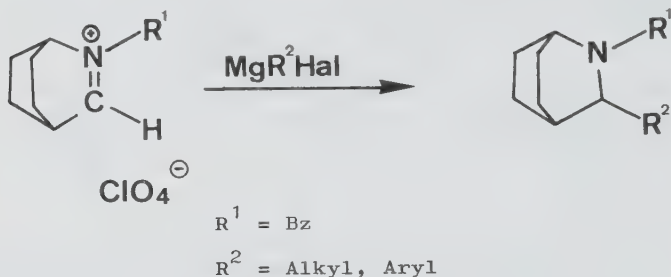


Nach PAUKSTELIS⁹⁵⁾ reagieren fast alle Nucleophile mit Imoniums Salzen; lediglich die Stabilität des Addukts beeinflusst seine Isolierbarkeit. Diese Stabilität nimmt in Abhängigkeit größer werdender Nucleophilie der in α -Stellung zum Stickstoff eintretenden Substituenten zu⁹⁶⁾; im Falle der Umsetzung von Imoniums Salzen mit metallorganischen Reagenzien sind daher überwiegend hohe Ausbeuten an α -alkyliertem Produkt zu erwarten.

95) J.V.PAUKSTELIS, in: A.G.COOK, Enamines: Structure, Synthesis and Reactions, S.169, Verlag Dekker, New York, 1969

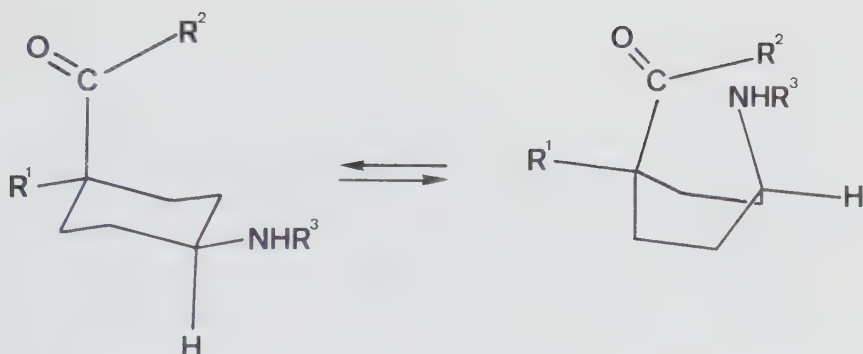
96) H.HELLMANN und G.OPITZ, Angew.Chem. 68,265(1956)

Diese Erkenntnisse wandte RIETHMÜLLER an, indem er so 3-alkyl- (aryl)-substituierte Isochinuclidine durch Addition verschiedener Grignard-Reagenzien synthetisierte⁴³⁾:



Auf diese Weise müßte auch die Darstellung von 3,4-diphenyl-substituierten Isochinuclidinen aus den Aminen (10) und (14) (s.S.28) möglich sein. Gegen die Zweckmäßigkeit einer solchen Addition müssen jedoch Gründe angeführt werden, die es günstiger erscheinen lassen, einen völlig unabhängigen Weg einzuschlagen:

1. Im Gegensatz zum Imoniumsalz RIETHMÜLLERS, der dieses in fünfstufigen Synthese darstellte, sind zur Synthese einer analogen Verbindung mit einem Phenylrest am C-4 10 Syntheseschritte erforderlich; dieser Vergleich berücksichtigt bereits die optimierte Darstellung der Amine (10) und (14) im Vergleich zu früheren Verfahren^{34,48,50)}.
2. Wesentlich wichtiger als der genannte präparative Aspekt bei der Synthese wäre die Untersuchung von Amin-Carbonylwechselwirkungen bei geeigneten 4-acylsubstituierten Cyclohexylaminen. Diese träten bei einer Addition von Organometallverbindungen an Imoniumsalze nicht auf (s.dazu S.73ff.).



In den folgenden Abschnitten wird die Synthese verschiedener, bisher unbekannter 3,4-diphenylsubstituierter Isochinuclidine beschrieben, die eine neue Cyclisierung mit einschließt.

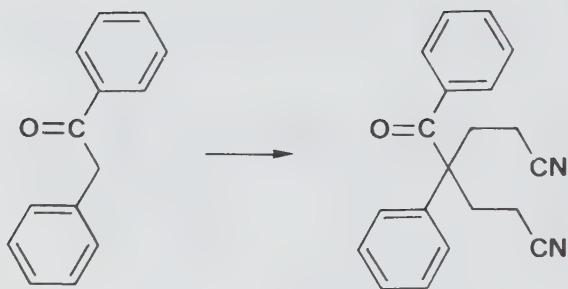
Als geeignete Zwischenstufe wird hierbei das 4-Benzoyl-4-phenyl-cyclohexanon ((36)) verwendet, das nach einem von WOLFF vorgeschlagenen Weg dargestellt wurde⁹⁷⁾ (s. Formelschema S. 58):

3.3.1. Darstellung von γ -Benzoyl- γ -phenyl-pimelinsäuredinitril ((31))

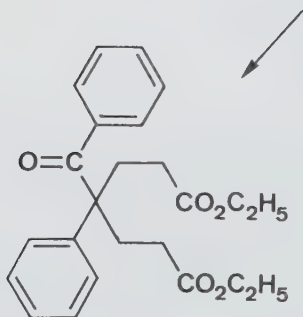
Das schon bekannte Dinitril ((31)) wurde nach der bewährten Vorschrift von BRUSON und RIENER⁹⁸⁾ durch Addition von Acrylnitril an Desoxybenzoin unter Triton B-Katalyse dargestellt. Nach Aufarbeitung fällt das Dinitril kristallin an.

97) R. WOLFF, unveröffentlichte Untersuchungsergebnisse, Freiburg 1972

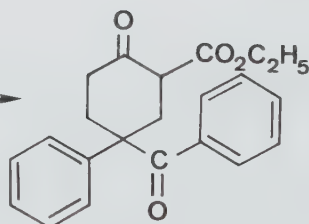
98) H. A. BRUSON und T. W. RIENER, J. Am. Chem. Soc. 64, 2850 (1942)



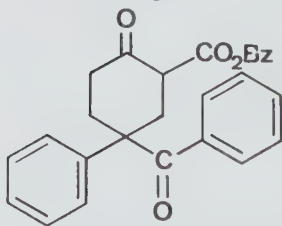
(31)



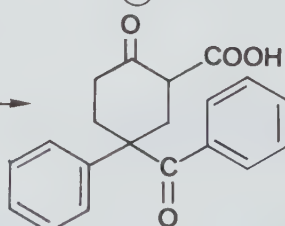
(32)



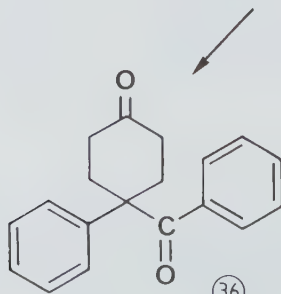
(33)



(34)



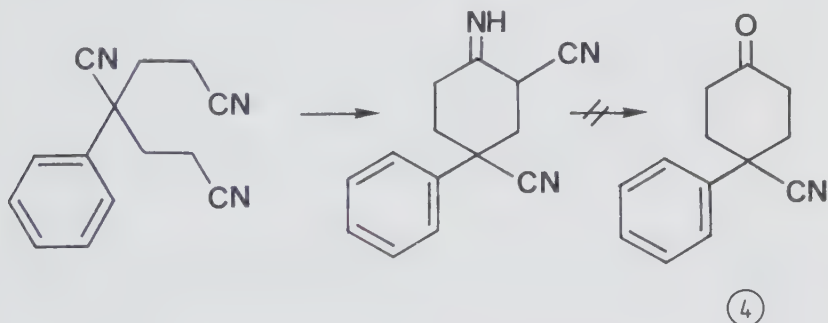
(35)



(36)

3.3.2. Darstellung von γ -Benzoyl- γ -phenyl-pimelinsäure-diethylester (32)

Grundsätzlich wäre die Möglichkeit der Synthese von Diketon (36) durch Thorpe-Ziegler-Cyclisierung⁹⁹⁾ des Dinitrils (31) und nachfolgender Hydrolyse gegeben; die Verseifung des Dinitrils und anschließende Dieckmann-Cyclisierung des entsprechenden Diesters wurden aber vorgezogen, da die Synthese des vergleichbaren Ketonitrils (4) Schwierigkeiten bereitete¹⁰⁰⁾:



Daher wurde das Dinitril (31) mit etherischer Salzsäure nach PINNER in den Diester (32) überführt; dieser fiel als gelbes, hochviskoses Öl an, welches sich nicht destillieren ließ und roh weiterverarbeitet wurde. Die Darstellung des Diesters (32) erfolgte über das Dinitril (31), da über eine direkte Dialkylierung von Desoxybenzoin mit Acrylester oder β -Halogenpropionester nur ergebnislos berichtet wurde⁹⁷⁾.

99) E.C.TAYLOR und A.McKILLOP, in: The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and Cyclic α -Aminonitriles, Interscience publishers, New York 1970

100) H.IRIE, Y.TSUDA und S.UYEO, J.Chem.Soc. 1959, 1446

3.3.3. Cyclisierung des Diesters (32) zu 5-Benzoyl-2-oxo-5-phenyl-cyclohexancarbonsäureethylester (33)

Die Dieckmann-Cyclisierung des Diesters (32) wurde nach der Vorschrift von BLOOMFIELD und FENNESSY (in DMSO mit NaH)¹⁰¹⁾ durchgeführt, da diese Autoren cyclische Enaminonitrile und β -Ketoester aus den entsprechenden Dinitrilen bzw. -estern in hohen Ausbeuten erhielten.

Der Ester (33) fiel kristallin in 90proz. Ausbeute an. Die durch Umsetzung mit FeCl_3 feststellbare Enolisierungstendenz konnte durch spektroskopische Methoden gesichert werden. Cyclische β -Ketoester waren schon vor längerer Zeit Gegenstand umfangreicher Untersuchungen. LEONARD zeigte IR-spektroskopisch am Beispiel des 2-Oxo-cyclohexancarbonsäureethylesters, daß die Carbonylvalenzschwingungen des nicht enolisierten Anteils bei 1718 und 1744 cm^{-1} nur mittelstarke Absorptionen zeigten¹⁰²⁾.

Das IR-Spektrum von (33) (Abb.10) weist im Carbonylbereich über 1700 cm^{-1} praktisch keine Absorption mehr auf; die starken Banden bei 1610 und 1650 cm^{-1} werden der chelatisierten CO-Valenzesterschwingung bzw. der konjugierten C=C-Valenzschwingung zugeordnet. Die Bande bei 1670 cm^{-1} wird von der CO-Valenzschwingung des Benzoylrests hervorgerufen. Somit liegt der β -Ketoester (33) in kristallinem Zustand nahezu vollständig in der Enolform vor.

Diese Tautomerenverteilung wird durch das ^1H -NMR-Spektrum (Abb.11) gestützt. Dieses zeigt unter anderem das saure Enolproton bei 12,2 ppm, während bei 3,2 ppm das tertiäre Proton der Ketoform in Resonanz kommt. Da die gegenseitige Umwandlung der Tautomeren im Zeitmaßstab der Protonenresonanzspektroskopie langsam erfolgt ($k < 1 \text{ s}^{-1}$), lassen sich im Spek-

101) J.J.BLOOMFIELD und P.V.FENNESSY, Tetrahedron Lett. 1964, 2273

102) N.J.LEONARD, H.S.GUTOWSKY, W.J.MIDDLETON und E.M.PETERSEN, J.Am.Chem.Soc. 74, 4070 (1952)

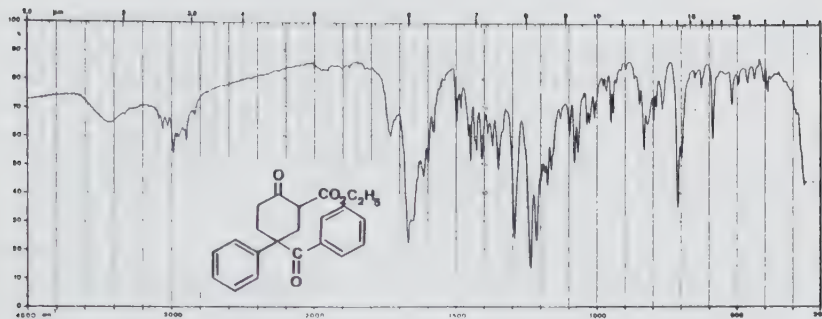


Abb. 10: IR-Spektrum von ③③ (KBr)

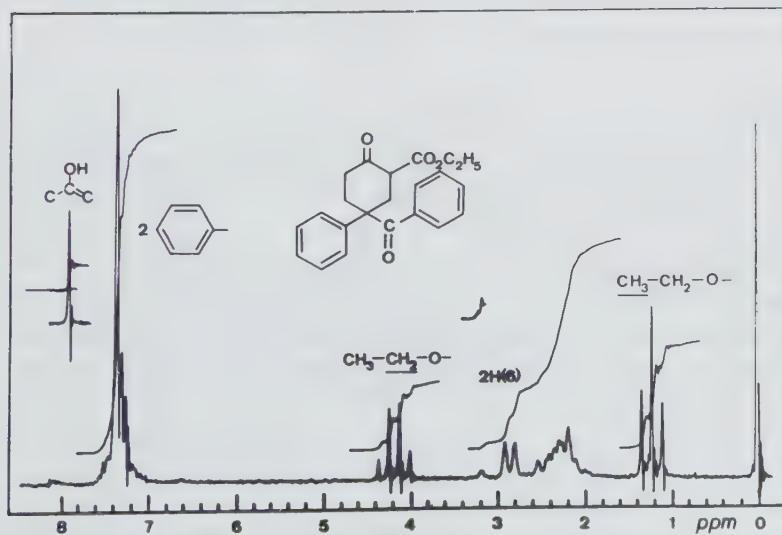


Abb. 11: ^1H -NMR-Spektrum von ③③ (CDCl_3)

trum die Signale beider Formen - entsprechend ihrer Konzentration - nachweisen. Durch Integralvergleich der erwähnten Signale kann das Molverhältnis der beiden Tautomeren abgeschätzt werden und beträgt etwa 18:82 (Keto-/Enolform).

3.3.4. Darstellung von 5-Benzoyl-2-oxo-5-phenyl-cyclohexancarbonsäurebenzylester (34)

Da die direkte Darstellung des Diketons (36) aus dem Ester Schwierigkeiten bereitete und nur in geringen Ausbeuten isoliert werden konnte⁹⁷⁾, wurde zunächst der Umweg über den entsprechenden Benzylester gewählt, der über eine hydrogenolytische Debenzylierung zu besseren Ergebnissen führen sollte.

Nach Umesterung in Benzylalkohol fiel dieser kristallin an. ¹H-NMR-spektroskopisch konnte ein Keto-Enolverhältnis von 40:60 ermittelt werden.

3.3.5. Debenzylierung von (34) zur 5-Benzoyl-2-oxo-5-phenyl-cyclohexancarbonsäure (35)

Die Debenzylierung konnte durch drucklose katalytische Hydrierung in THF mit Pd/C durchgeführt werden und lieferte in quantitativer Ausbeute die β -Ketosäure (35), die bei Raumtemperatur stabil war und sich erst bei 145°C unter Decarboxylierung zersetzte.

3.3.6. Decarboxylierung der β -Ketosäure (35) zu 4-Benzoyl-4-phenyl-cyclohexanon (36)

Das Diketon (36) ließ sich durch Decarboxylierung der Keto-säure (35) in DMF darstellen; nach Aufarbeitung fällt (36) kristallin an.

Mit der Synthese von (36) wurde ein wichtiges Zwischenprodukt auf dem Weg zur Darstellung von 3,4-diphenylsubstituierten Isochinuclidinen erhalten; unbefriedigend bleibt jedoch, daß dieser von WOLFF vorgeschlagene Weg nur recht umständlich (6 Syntheseschritte) und wenig ökonomisch (46 % Ausbeute, bez. auf Desoxybenzoin) ist. Daher wurde versucht, durch Variation der Reaktionsbedingungen den Weg zu verkürzen und die Darstellungsweise des Diketons (36) zu optimieren.

3.3.7. Darstellung des Diketons (36) durch Hydrolyse und Decarboxylierung von (33) .

Bei der Untersuchung der Decarboxylierungsgeschwindigkeiten mehrerer geminaler Diester und β -Ketoester stellten KRAPCHO und LOVEY eine Beschleunigung fest, wenn wäßrigem DMSO NaCl zugesetzt wurde¹⁰³⁾. In einer weiteren Veröffentlichung¹⁰⁴⁾ erklärten sie diesen Effekt mit der größeren Nucleophilie des Cl-Anions im Verhältnis zu der von Wasser bei mäßig reaktiven Substanzen. Letztere sollen in der Lage sein, zwischen Wasser und Chlorid zu "unterscheiden", wobei die Anwesenheit von Chlorid einen positiven Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit haben sollte.

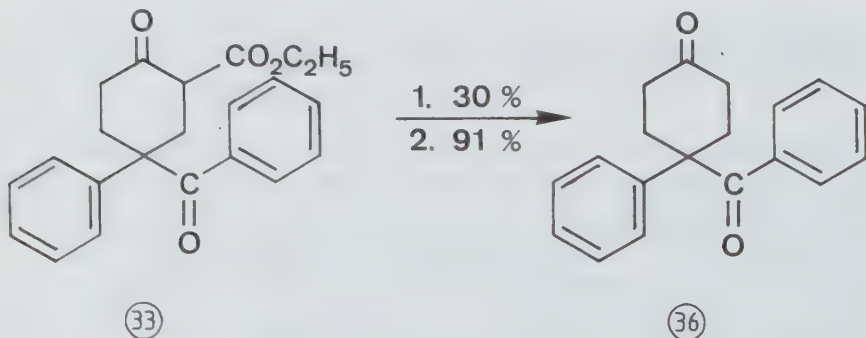
In Anlehnung an dieser Untersuchungen wurde der Ester (33) mit

103) A.P.KRAPCHO und A.J.LOVEY, Tetrahedron Lett. 1973, 957

104) A.P.KRAPCHO, A.J.LOVEY, E.G.E.JAHNGEN und F.W.SHORT, Tetrahedron Lett. 1974, 1091

NaCl in wäßrigem DMSO erhitzt; nach Aufarbeitung wurde das Diketon (36), allerdings mit mäßiger Ausbeute, erhalten. Die spektralen Daten sowie der Mischschmelzpunkt mit authentischem Material beweisen die Identität der Substanz.

Der entscheidende Erfolg wurde erst durch Reaktionsbedingungen erreicht, die HUANG und Mitarb.¹⁰⁵⁾ bei der Decarboxylierung verschiedener β -Ketoester durch ein nichtionisches Reagenz in relativ unpolarem Lösungsmittel erreichten. Die Ausbeuten lagen bei der Verwendung von 1,4-Diazabicyclo-[2.2.2]octan in Xylol durchweg über 90 %. Auf diese Weise konnte die Ausbeute von (36) aus (33) auf 91 % gesteigert werden; die Identität und Reinheit der Substanz wurden ebenfalls durch Spektrenvergleich mit authentischem Material, sowie Mischschmelzpunktsbestimmung und GC-Untersuchungen gesichert.



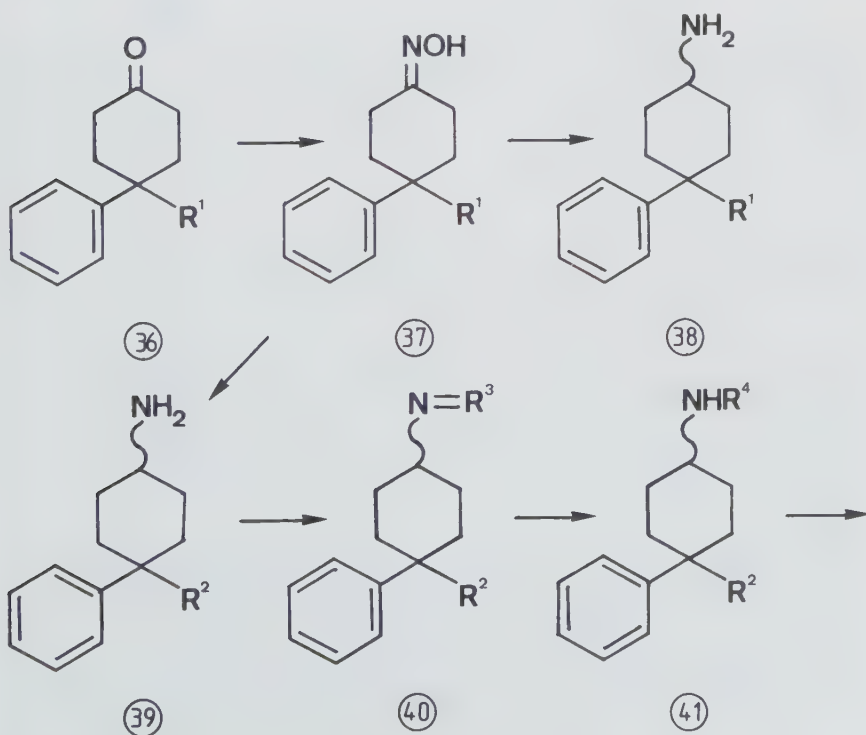
Durch diese Synthese konnte die Darstellungsweise von (36) beträchtlich (4 Stufen; Ausbeute bez. auf Desoxybenzoin 70 %) verbessert werden.

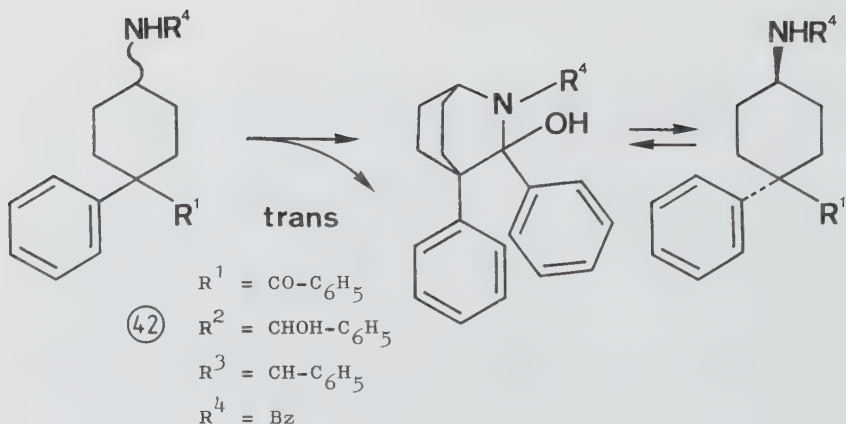
¹⁰⁵⁾ B.HUANG, E.J.PARISH und D.H.MILES, J.Org.Chem. 39, 2647 (1974)

3.3.8. Versuche zur Synthese von (4-Benzylamino-1-phenyl-cyclohexyl)-phenyl-keton (42)

Eine geeignete Möglichkeit, 3,4-diphenylsubstituierte Isochinuclidine darzustellen, sollte durch eine Synthese basisch alkylierter Cyclohexylketone gegeben sein; wie schon im Abschnitt 3.2.1.5. erwähnt, können Aminoketone intramolekular in Wechselwirkung treten und im Extremfall zu stabilen α -Carbinolaminen führen, wenn die sterischen und elektronischen Voraussetzungen erfüllt sind.

Das folgende Schema zeigt, welcher Weg zum Erreichen dieses Ziels zunächst eingeschlagen wurde:





3.3.8.1. Darstellung von 4-Benzoyl-4-phenyl-cyclohexanon-oxim (37)

Das Monoxim (37) wurde durch Erhitzen einer ethanolischen Lösung von Hydroxylamin·HCl und Diketon (36) in Gegenwart von Natriumacetat hergestellt und fiel nach Aufarbeitung kristallin an.

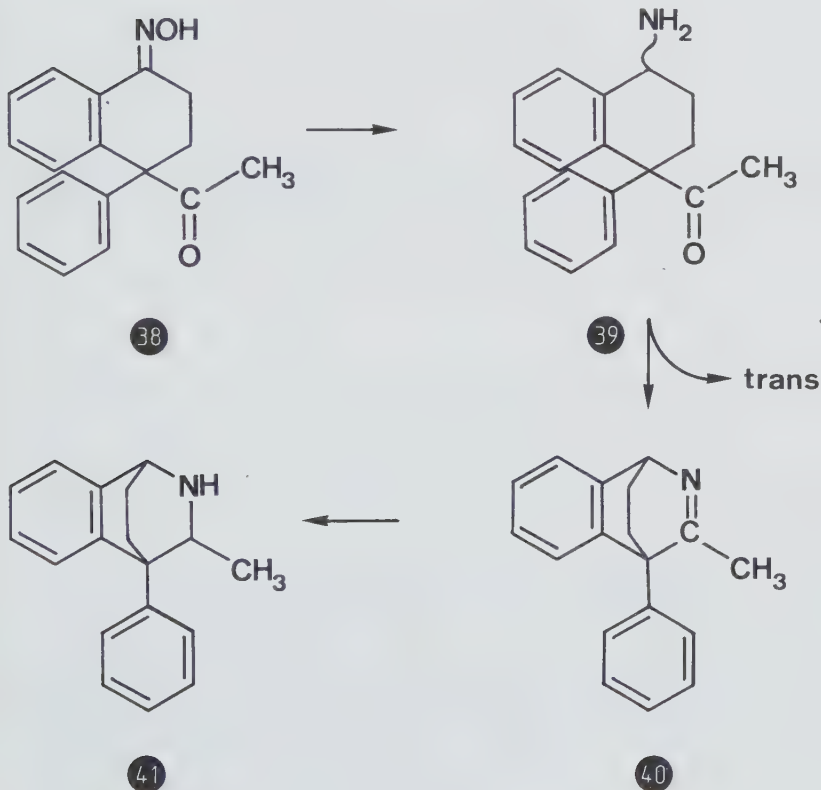
3.3.8.2. Versuche zur Reduktion von (37) zu (4-Amino-1-phenyl-cyclohexyl)-phenyl-ke-ton (38)

Zunächst wurde versucht, die Oximgruppe von (37) unter Erhalt des Benzoylrests zu hydrieren, die daraus entstehenden Aminoketone zu alkylieren und über das entsprechende cis-Isomere zu 3,4-diphenylsubstituierten Isochinuclidinen zu gelangen.

In der Literatur sind bisher nur wenige Reduktionen von Oximen beschrieben, die unter Erhalt einer gleichfalls im Mole-

kül befindlichen Carbonylgruppe verliefen¹⁰⁶⁻¹⁰⁸).

WALKER erhielt überbrückte Isochinoline durch katalytische Hydrierung substituierter Tetralonoxime¹⁰⁹):



106) Siehe 97), S.80

107) N.F.ALBERTSON, B.F.TULLAR, J.A.KING, B.B.FISHBURN und S.ARCHER, J.Am.Chem.Soc. 70, 1150 (1948)

108) F.ZYMALKOWSKY und H.J.RIMEK, Arch.Pharm. 294, 581 (1961)

109) G.N.WALKER und D.ALKALAY, J.Org.Chem. 32, 2213 (1967)

Hierbei ordnete er dem Aminoketon (39) trans-Konfiguration zu und erklärte die Cyclisierung zum Ketimin (40) mit sterischen Faktoren und der Reduktionsbehinderung der einem quartären Kohlenstoff benachbarten Carbonylgruppe.

In Anlehnung an diese Vorschrift wurde versucht, das Oxim (37) regioselektiv zu hydrieren. Bei der Aufarbeitung zeigte sich im DC, daß mindestens 8 verschiedene basische Verbindungen entstanden waren, deren Isolierung und Identifizierung nicht gelang.

Nachdem die Oximgruppe regioselektiv nicht zu hydrieren war, wurde auf die Umsetzung mit LiAlH_4 zurückgegriffen, wobei die Hydrierung der Carbonylgruppe in Kauf genommen werden mußte.

3.3.8.3. Reduktion des Oxims (37) mit LiAlH_4 zu (4-Amino-1-phenyl-cyclohexyl)-benzylalkohol ((39))

Auf übliche Weise konnte das Oxim (37) mit LiAlH_4 zum Aminoalkohol (39) reduziert werden.

Über die Stereoselektivität der Reduktion cyclischer Ketoxime ist aus der Literatur nur wenig zu erfahren, jedoch sprechen Ergebnisse, die in unserem Arbeitskreis gemacht wurden, für eine Analogie zur Reduktion cyclischer Ketone¹¹⁰⁾ WOLFF⁹⁷⁾ ordnete der Aminogruppe des Aminoalkohols (39) mit dem Schmp. 210°C eine äquatoriale Lage zu; er begründete dies damit, daß dieser einen höheren Schmelzpunkt als das entsprechende axiale Isomere (welches er nicht rein darstellte) besitzt und benzoiliert werden konnte. Für die Ausbildung einer Amin-Carbonylwechselwirkung ist cis-Konfiguration von Benzoyl- und Aminogruppe erforderlich. Da die Löslichkeit des Aminoalkohols (39) in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln

110) W. SCHNEIDER und K. LEHMANN, Tetrahedron Lett. 1970, 4285

zur Durchführung spektroskopischer Untersuchungen zu gering ist, werden diese erst in den folgenden Abschnitten durchgeführt.

3.3.8.4. Umsetzung von (39) mit Benzaldehyd zu (4-Benzyliden-amino-1-phenyl-cyclohexyl)-benzylalkohol ((40))

Der Aminoalkohol (39) wurde analog dem Ketal (19) mit Benzaldehyd umgesetzt und lieferte ein stabiles Azomethin; dieses fiel nach der Aufarbeitung kristallin an.

Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb.12) von (40) zeigt von 1,5 bis 2,9 ppm ein Multiplett der 8 Methylenprotonen am Cyclohexanring, die das Singulett des (mit D_2O austauschbaren) OH-Protons bei 2,0 ppm überdecken. Bei 4,91 ppm tritt das Proton der Benzhydrylgruppe und bei 8,3 ppm das N-analoge Aldehydproton auf. Bei 3,31 ppm erscheint das Proton am C-4, dem auf Grund des auf S.45f. Gesagten axiale Position zugeordnet wird¹¹¹⁾.

3.3.8.5. Reduktion von (40) zu (4-Benzylamino-1-phenyl-cyclohexyl)-benzylalkohol ((41))

Der Aminoalkohol (41) wird auf bekannte Weise durch Reduktion von (40) mit LiAlH_4 in THF gewonnen und fällt nach Aufarbeitung kristallin an.

Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb.13) zeigt zwischen 1,2 und 2,8 ppm wiederum ein Multiplett, das den 8 Protonen am Cyclohexanring sowie dem NH-Proton und dem Proton am C-4 zuzuordnen ist. Neben dem Singulett der Methylenprotonen des Benzylrests bei 3,73 und dem Multiplett der Aromatenprotonen zwi-

111) Siehe 65) S.50

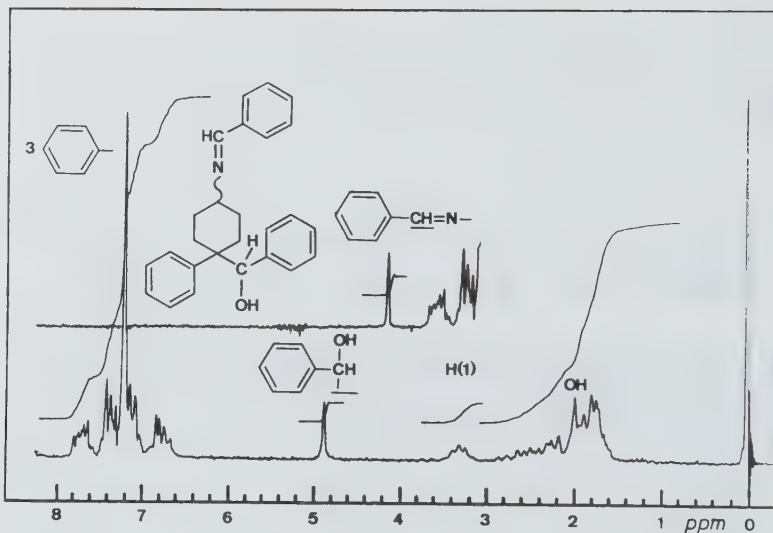


Abb. 12: ^1H -NMR-Spektrum von (40) (CDCl_3)

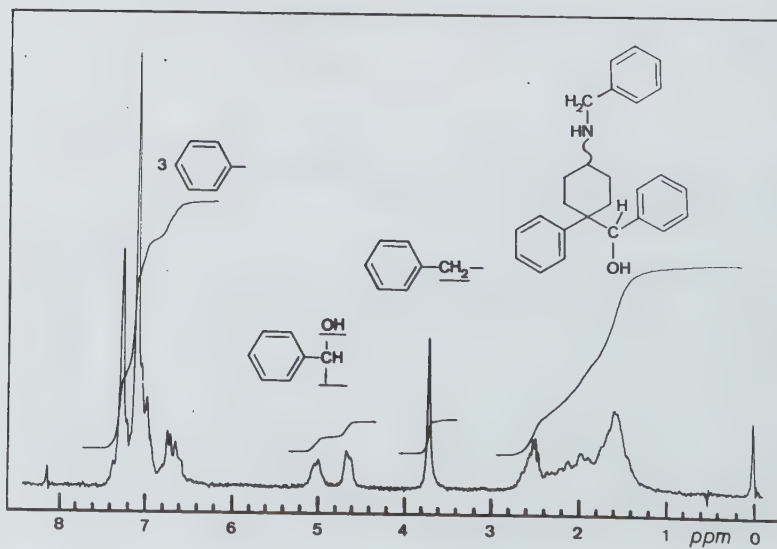


Abb. 13: ^1H -NMR-Spektrum von (41) ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$)

schen 6,3 und 7,5 ppm treten zwei Dubletts bei 4,66 und 5,03 ppm auf, die den Benzhydrylprotonen zugeordnet werden. Die Aufspaltung ($J = 4$ Hz) entsteht durch Vicinalkopplung über das Sauerstoffatom in $\text{GDCl}_3/\text{DMSO}_{d6}$ -Lösung. Nach Austausch mit D_2O verbleibt ein Singulett bei 4,65 ppm, das dem Proton am tertiären Kohlenstoffatom zugeordnet wird.

3.3.8.6. Versuche der Oxidation von (41) zu (4-Benzylamino-1-phenyl-cyclohexyl)-phenyl-keton (42)

Die Oxidation von sekundären Alkoholen unter Erhaltung gleichzeitig im Molekül befindlicher primärer oder sekundärer Aminogruppen ist problematisch, wenn letztere nicht geschützt werden. Am einfachsten ist ein solcher Schutz durch Salzbildung erreichbar¹¹²⁾. Daher wurde der Aminoalkohol (41) mit Chromsäure im Überschuß oxidiert. Nach Aufarbeitung fiel ein dunkelbraunes Öl an; auf eine destillative oder chromatographische Reinigung wurde verzichtet, weil durch eventuelle Ausbeuteverluste keine spektroskopischen Untersuchungen (wegen geringen Substanzeinsatzes) mehr möglich gewesen wäre. Die DC-Untersuchung zeigt, daß, abgesehen von der Ausgangsverbindung, ein einheitliches Produkt entstanden ist.

Im IR-Spektrum von (42) ist bei 1675 cm^{-1} als charakteristische Absorption die für Phenylketone typische Bande zu erkennen.

Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb.14) weist neben einem Multiplett zwischen 0,7 und 2,9 ppm zwei Singulett bei 3,68 und 3,72 ppm auf, die den Methylenprotonen der Benzylreste von (41) und (42) zuzuordnen sind. Durch Integralvergleich wird gleichfalls ersichtlich, daß etwa 50 % des Aminoalkohols oxidiert

112) J.F.W.McOMIE, Adv.Org.Chem. 3, 191(1963)

wurden. Bei 4,8 ppm erscheint das Proton des tertiären Kohlenstoffs der Benzhydrylgruppe von (41).

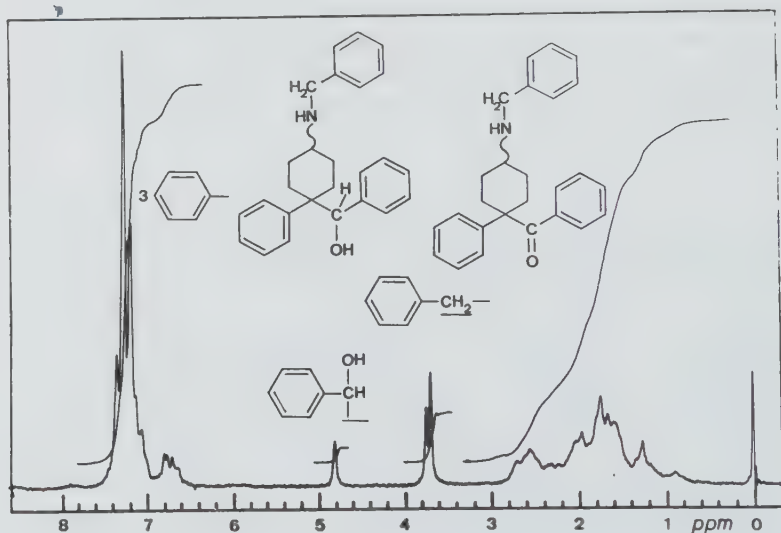


Abb. 14: ^1H -NMR-Spektrum von (42) (Rohprodukt in CDCl_3)

Eine Amin-Carbonylwechselwirkung oder gar die Ausbildung eines stabilen α -Carbinolamins ist den spektralen Daten nicht zu entnehmen. Daher wurde auf die Optimierung der Synthese verzichtet und stattdessen versucht, durch regioselektive reduktive Aminierung des Diketons (36) zu einem Aminoketon zu gelangen, dessen cis-Isomeres durch intramolekulare Amin-Carbonylwechselwirkung den Zugang zu 3,4-disubstituierten Isochinuclidinen ermöglichen soll. Die dazu durchgeführten Reaktionen werden im folgenden Abschnitt näher besprochen.

3.3.9. Reduktive Aminierung des Diketons (36) mit Natriumcyanoborhydrid

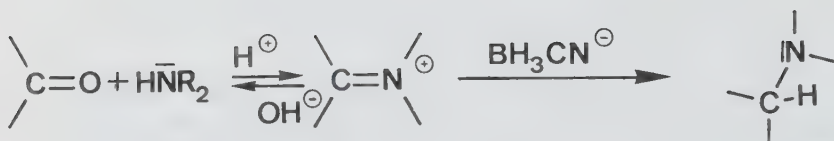
Modifizierte Borhydride sind schon seit längerer Zeit Gegenstand intensiver Untersuchungen bezüglich der Reduktionsselektivität^{113,114)}. Die Entdeckung der Reduktionsfähigkeit von Cyanoborhydridanionen durch BORCH und Mitarb.¹¹⁵⁾ veranlaßte diese Autoren, in einer späteren Veröffentlichung¹¹⁶⁾ umfangreiche Untersuchungen über die Reduzierbarkeit verschiedener funktioneller Gruppen mittels dieses Hydrids mitzuteilen. Die Ergebnisse zeigten, daß das Cyanoborhydridanion ein ungewöhnlich selektives Hydrierungsmittel ist; das wichtigste Ergebnis dieser Arbeit ist die Feststellung, daß die Cyanoborhydridreduktion pH-abhängig ist und eine genaue Aciditätskontrolle für eine hervorragende Selektion konkurrierender Reaktionen sorgt. Die Autoren fanden bei der Untersuchung reduktiver Aminierungen von Carbonylverbindungen, daß die Reduktion der Imoniumstufe (die als Intermediärprodukt nach saurer Dehydratisierung aus dem entsprechenden α -Carbinolamin entsteht) durch Cyanoborhydrid bei pH 6-7 schnell abläuft, während das Ausmaß der Hydrierung von Carbonylverbindungen bei dieser Protonenkonzentration vernachlässigbar gering ist. Da der optimale pH-Wert der Ausbildung von Imoniumsalzen aus Aminen und Carbonylverbindungen bei 6 liegt, ist es naheliegend, daß Aldehyde und Ketone durch einfache Kondensation mit Aminen in Anwesenheit von Natriumcyanoborhydrid reduktiv aminiert werden können:

113) S.S.WHITE jr. und H.C.KELLY, J.Am.Chem.Soc. 92,4203(1970)

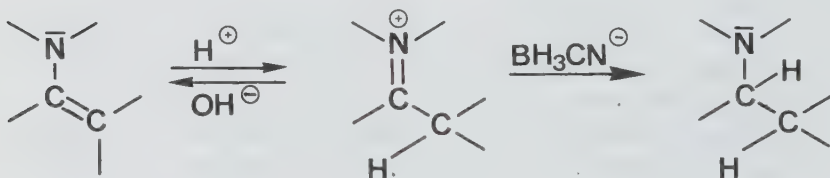
114) G.R.PETITT und D.M.PIATAK, J.Org.Chem. 27,2127(1962)

115) R.F.BORCH und H.D.DURST, J.Am.Chem.Soc. 91,3996(1969)

116) R.F.BORCH, H.D.DURST und M.D.BERNSTEIN, J.Am.Chem. Soc. 23,2897(1971)

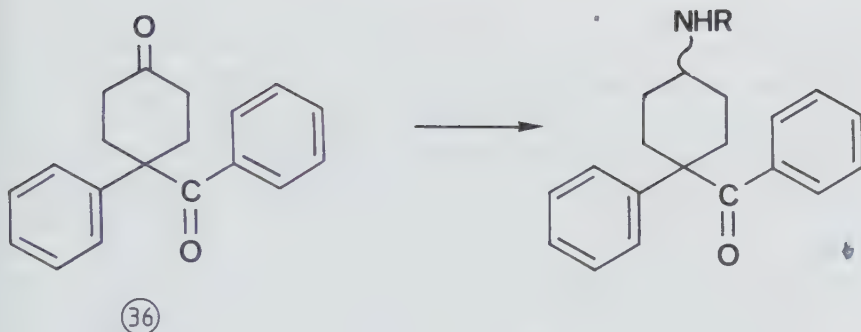


In diesem Fall ist der erste Schritt, der zur Imoniumstufe führt, der geschwindigkeitsbestimmende. Als Beweis dafür kann die Reduktion von Enaminen im sauren Milieu angesehen werden, die ebenfalls über das Imoniumsalz verläuft:



Die Reaktionsgeschwindigkeit ist hier wegen der schnellen Protonierbarkeit von Enaminen deutlich größer als die der reduktiven Aminierung von Carbonylverbindungen.

Als C=O-Quellen können Aldehyde und unbehinderte Ketone dienen, während sterisch behinderte oder Diarylketone unverändert bleiben. Diese Ergebnisse lassen sich auf die selektive reduktive Aminierung von (36) übertragen, die zum cis/trans (4-Alkylamino-1-phenyl-cyclohexyl)-phenyl-keton führen soll:



Über die Stereoselektivität der reduktiven Aminierung mit Natriumcyanoborhydrid machen die Autoren¹¹⁶⁾ keine Angaben; zwar wird eine Umsetzung von 2-Oxo-cyclohexancarbonsäureethylester mit Dimethylamin und Natriumcyanoborhydrid durchgeführt, die die isomeren 2-(N-Dimethylamino)-cyclohexancarbonsäureethylester liefert; eine Isomerenverteilung wird jedoch nicht angegeben.

Das Diketon (36) wurde mit Benzylamin und Natriumcyanoborhydrid bei pH 6 168 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung bei unterschiedlichem pH fielen 3 Fraktionen an:

Die alkalische Etherphase enthielt praktisch ausschließlich Benzylamin, das im Überschuß verwendet wurde.

Die saure Etherphase erwies sich als Vielkomponentengemisch, deren Bestandteile nicht isoliert wurden; DC-Vergleichsuntersuchungen zeigten jedoch, daß unumgesetztes Diketon (36) den Hauptanteil dieser Phase ausmachte.

Von der in kaltem Wasser und Ether unlöslichen Phase wurde vermutet, daß es sich um das Hydrochlorid des cis/trans-

Aminoketons ④② (vgl.S.71) handelte. Durch Extraktion mit heißem Wasser gelang es, die Substanz zu lösen und nach dem Alkalisieren einen kristallinen Extrakt zu gewinnen.

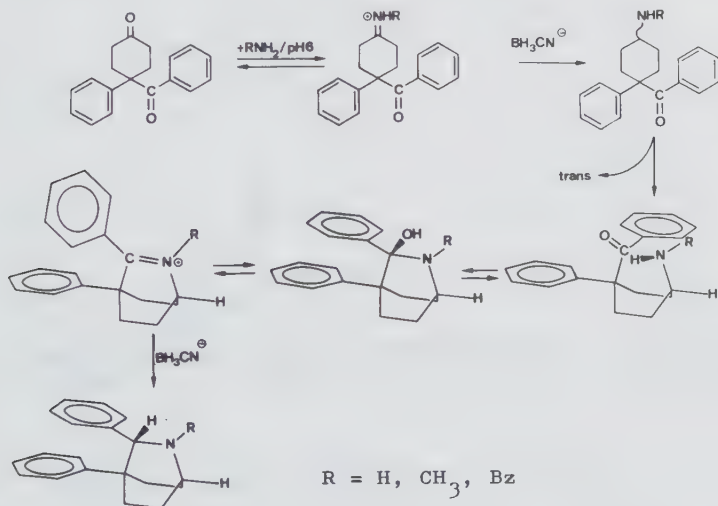
Das IR-Spektrum wies, da im 6μ -Bereich keine Absorption auftritt, auf einen unerwarteten Reaktionsverlauf hin. Formal sind diesbezüglich 4 Möglichkeiten denkbar:

1. Neben der reduktiven Aminierung der cycloaliphatischen Carbonylgruppe wurde der Benzoylrest der gleichen Reaktion unterworfen.
2. Neben der reduktiven Aminierung der aliphatischen Carbonylgruppe wurde die Benzoylgruppe reduziert.
3. Das entstandene Aminoketon hat überwiegend cis-Konfiguration und bildet auf Grund günstiger sterischer und elektronischer Voraussetzungen ein stabiles bicyclisches α -Carbinolamin aus.
4. Das entstandene Aminoketon hat überwiegend cis-Konfiguration und bildet im sauren Reaktionsmilieu durch intramolekulare Amin-Carbonylreaktion ein cyclisches Imoniumsalz aus, welches unter den Reaktionsbedingungen zum bicyclischen Amin reduziert wird.

Die ersten beiden Möglichkeiten sind nach dem oben Gesagten unwahrscheinlich. Die Frage, ob die reduktive Aminierung zu einem α -Carbinolamin oder zu einem bicyclischen Amin geführt hat, kann durch das IR-Spektrum nicht eindeutig geklärt werden.

Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb.15, s.S.162) zeigt ein Multiplett zwischen 1,3 und 2,5 ppm sowie ein Multiplett bei 2,65 bis 2,9 ppm, welches typisch für Protonen am C-1 von Isochinucolidinen hinsichtlich chemischer Verschiebung und Aufspaltungsmuster ist. Die Singulettts bei 3,6 und 3,81 ppm sind den Methylenprotonen des Benzylrests und dem Proton am C-3 eines Isochinucolidins, welches durch den Phenylrest am gleichen Kohlenstoffatom entschirmt ist, zuzuordnen. Das Integral über dem Multiplett im Bereich zwischen 6,8 und 7,5 ppm weist auf 15 aromatische Protonen hin. Da sich das Spektrum durch

Schütteln mit D₂O nicht verändert, wird der Verbindung die Struktur von 2-Benzyl-3,4-diphenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan ((43)) zugeordnet. Die Elementaranalyse bestätigt dieses. Offensichtlich fand die reduktive Aminierung des Diketons nach folgendem Mechanismus statt (vgl.dazu S.76 Reaktionsmöglichkeit 4):



Die reduktive Aminierung des Diketons wurde auf NH₃ und Methylamin ausgedehnt. Die Durchführung der Reaktion lieferte 3,4-Diphenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan ((44)) und 2-Methyl-3,4-diphenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan ((45)); beide Substanzen fielen nach Aufarbeitung ebenfalls kristallin an.

In letzterem Fall gelang es ¹H-NMR-spektroskopisch (Abb.16), durch Vergleich der Aminomethylprotonensignale im Rohprodukt das Verhältnis zwischen trans-Methylaminoketon ((46)) und Isochinuclidin ((45)) zu bestimmen, das bei ca.50:50 liegt. Die Aufspaltung des Signals bei 2,4 ppm wird nicht cyclisiertem cis-Methylaminoketon ((46)) zugeordnet, das noch auf andere Weise dargestellt werden wird (s.S.90). Über diese Isomerenverteilung kann jedoch keine Aussage getroffen werden, da die Ver-

schiebungsdifferenz der Signale, deren Integralverhältnis bestimmt werden soll, zu gering ist.

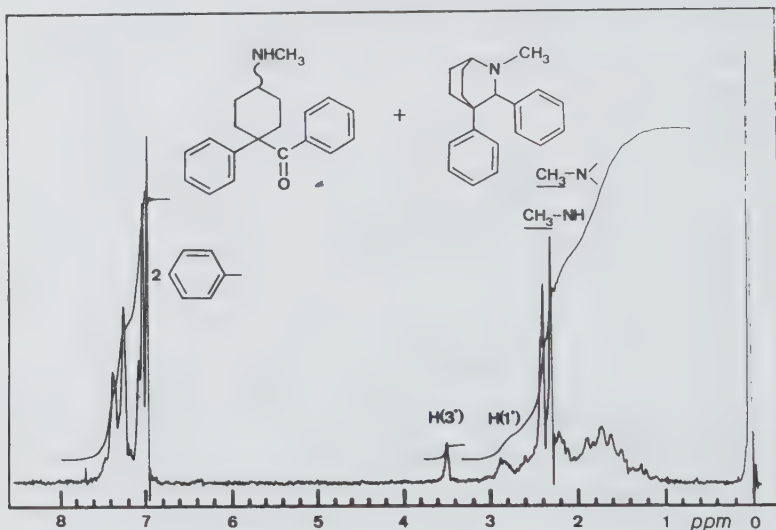


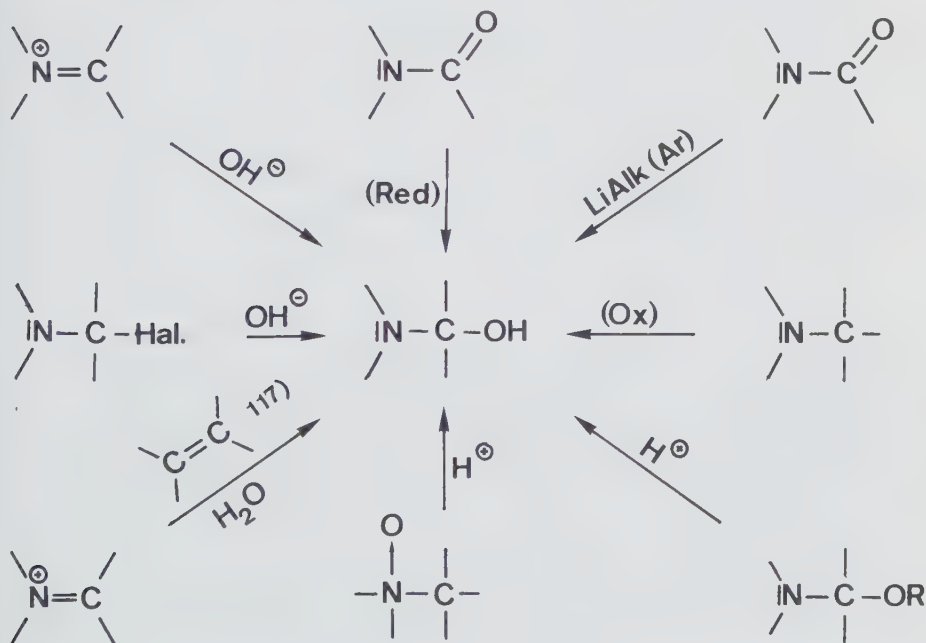
Abb.16: ^1H -NMR-Spektrum von 45 (Rohprodukt in CDCl_3)

Das gleiche gilt auch für das DC, da sich die R_F -Werte in verschiedenen Elutionsmitteln nicht unterscheiden. GC-Untersuchungen konnten nicht durchgeführt werden, da sich die Verbindungen zersetzten.

Mit den 3,4-diphenylsubstituierten Isochinuclidinen 43, 44 und 45, den 3-Desphenylanalogen 10 und 14, sowie den 4-phenylsubstituierten Isochinuclidonen 9 und 13 sind geeignete Vorstufen zur Untersuchung der Stabilität heterocyclischer Carbinolbasen dargestellt.

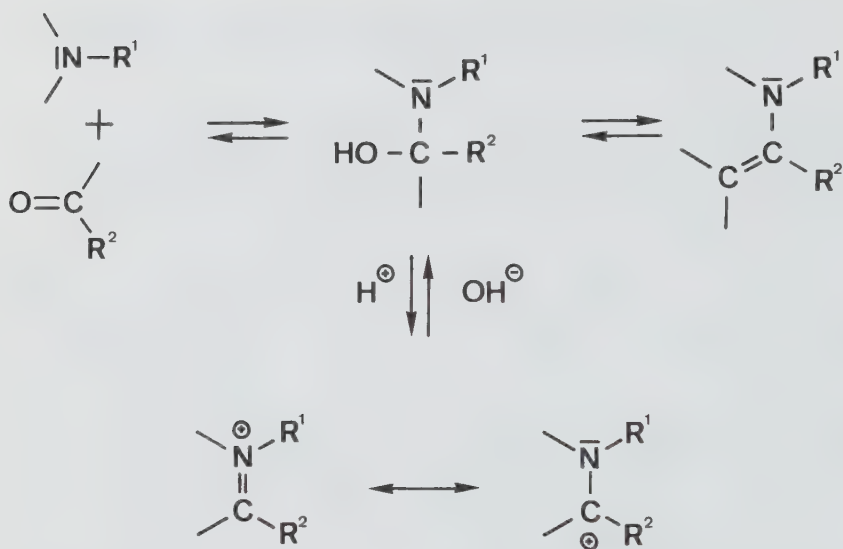
3.4. Untersuchungen zur Stabilität heterocyclischer Carbinolbasen vom Isochinuclidin-Typ

Zur Synthese heterocyclischer Carbinolbasen stehen neben den bereits erwähnten (s.S.34ff.) noch verschiedene weitere Darstellungsmöglichkeiten zur Verfügung, die im folgenden Schema zusammengefaßt werden:



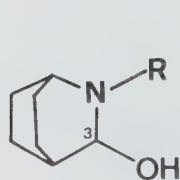
Wenn nicht besondere strukturelle, sterische oder elektronische Voraussetzungen gegeben sind, ist es nicht möglich, α -Carbinolamine zu isolieren, da die Aminocarbonylform gewöhnlich stabiler ist:

117) F.H.DAY, C.K.BRADSHER und T.CHEN, J.Org.Chem. 40, 1195 (1975)

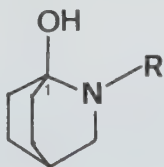


Die Stabilität der α -Carbinolamine vom Isochinuclidin-Typ wurde bereits intensiv studiert³⁸⁻⁴⁷). Mit diesem System wurden Reaktionen durchgeführt, die es ermöglichten, wichtige Aussagen über die sterischen Verhältnisse dieses bicyclischen Systems zu machen.

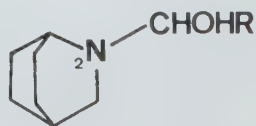
Ein N-Alkylisochinuclidin kann bei geeigneter Synthese grundsätzlich 3 verschiedene α -Carbinolamine ausbilden:



A



B



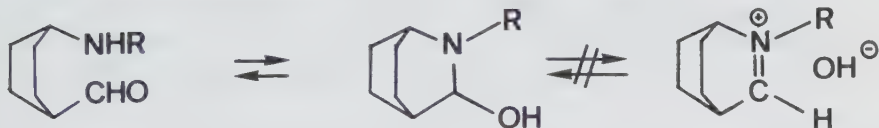
C

In den folgenden Abschnitten soll zunächst die Stabilität des Typs A näher untersucht werden. Da die Umsetzungen an diesem Typ einige Probleme ungeklärt lassen, werden an dieser Stelle die bisher erarbeiteten Ergebnisse zusammengefaßt.

Die Folgereaktionen von Carbinolbasen des Isochinuclidins hängen unter anderem von der Art der Substitution am C-3 ab; daher müssen 2 Sekundärreaktionen unterschieden werden:

1. Carbinolbasen am C-3-unsubstituierter Isochinuclidine.

Diese können durch Prototropie die entsprechenden Aminoaldehyde liefern:



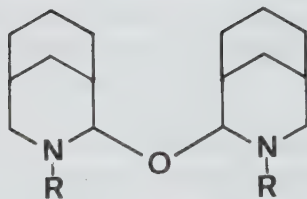
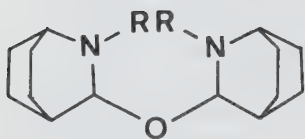
Eine gleichzeitige Bildung der isomeren Imoniumhydroxide ist dabei ausgeschlossen, da nach INGOLD¹¹⁸⁾ basenkatalysierte Prototropie und säurekatalysierte Anionotropie nicht gleichzeitig auftreten können. Ebenfalls auszuschließen ist die Ausbildung eines Enamins mit endocyclischer Doppelbindung¹¹⁹⁾.

Eine weitere Stabilisierungsmöglichkeit ist dagegen die Ausbildung "dimerer Etherbasen"; diese wurden bereits als Folgeprodukte sowohl von Isochinuclidincarbinolbasen des Typs A als auch von anderen Azabicyclen isoliert¹²⁰⁾;

118) C.INGOLD, in: Structure and Mechanisms in Organic Chemistry, Sec.Ed., S.848, C.U.Press Ithaca London 1969

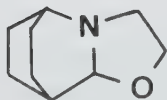
119) G.KÖBRICH, Angew.Chem. 85,494(1973)

120) W.SCHNEIDER und H.GÖTZ, Liebigs Ann.Chem. 653,85(1962)

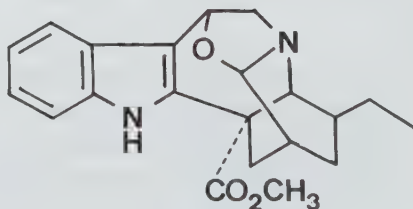


Dieses Strukturelement stellt den Spezialfall eines N,O-Acetals dar, welches eine fraglos höhere Stabilität als das analoge α -Carbinolamin besitzt.

Ein Beispiel dafür ist auch das 1-Aza-4-oxotricyclo-[3.2.2.0^{2,5}]undecan (42), welches von DILLMANN dargestellt wurde³⁸⁾, aber auch eine Teilstruktur des in jüngerer Zeit entdeckten Alkaloids Eglandin (43) darstellt¹²¹⁾:



42



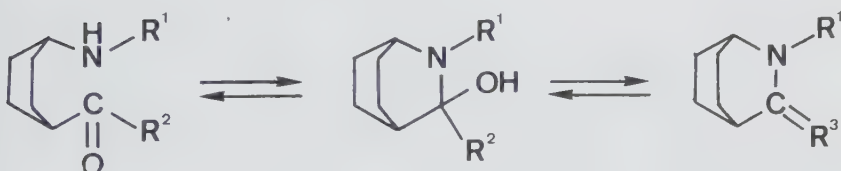
43

Da die Aminoaldehydform der Isochinuclidinpseudobasen nicht quantitativ vorlag, wie ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten⁴³⁾, andererseits mit Perchlorsäure die Imoniumsalze wiedergewonnen werden konnten^{38,39,41)}, wurde das Vorliegen eines Tautomerengleichgewichts zwischen Aminoaldehyd- und α -Carbinolaminform postuliert, wobei letztere allerdings nicht isoliert wurde.

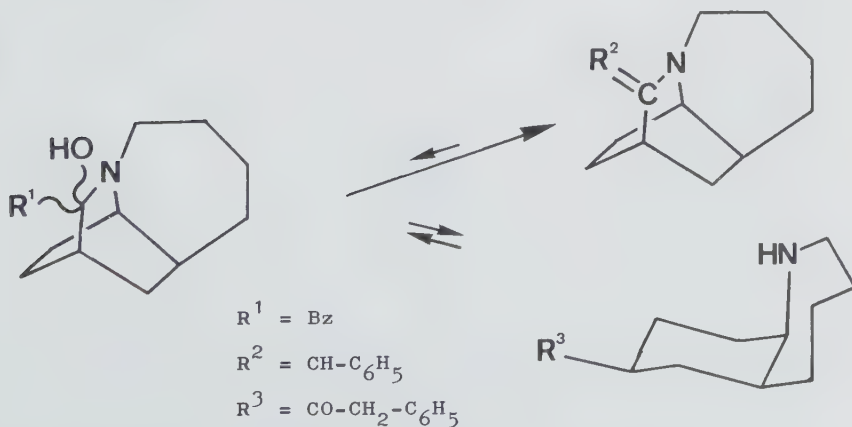
121) J.LE MEN, P.POTIER, L.LE MEN-OLIVIER, J.-M.PANAS, B.RICHARD und C.POTRON, Bull.Soc.Chim.Fr. 1974, 1369

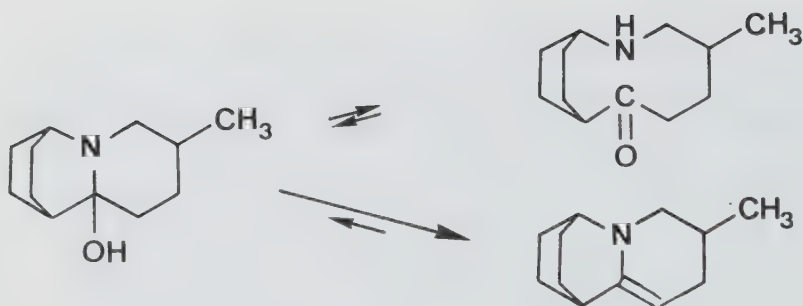
2. Carbinolbasen am C-3 substituiertes Isochinuclidine

Die Folgereaktionen von α -Carbinolaminen dieses Substitutionsmusters wurde in den letzten Jahren ebenfalls intensiv untersucht. Hierbei muß zwischen α -Carbinolaminen ohne und mit α -H am C-3-Substituenten unterschieden werden. Im ersten Fall wurde festgestellt, daß sich die Pseudobase durch prototrope Umlagerung in das entsprechende Aminoketon stabilisierte^{43,46)}:

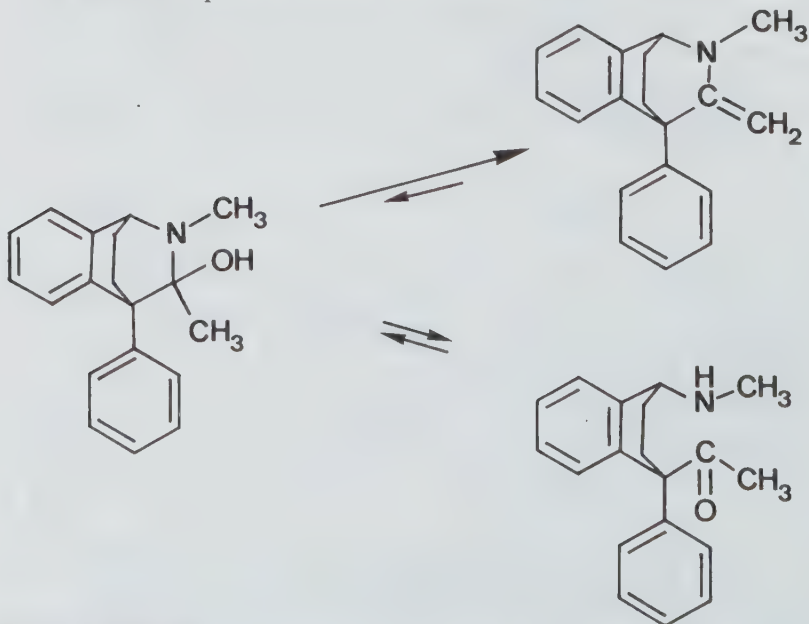


Im zweiten Fall bildet sich ein Gemisch aus dem Aminoketon und dem entsprechenden exocyclischen Enamin; letzteres bildet sich dann allein, wenn es sich durch sein konjugiertes System stabilisieren kann⁴⁶⁾ oder das entsprechende Aminoketon einen überbrückten mittleren Ring darstellt⁴¹⁾:





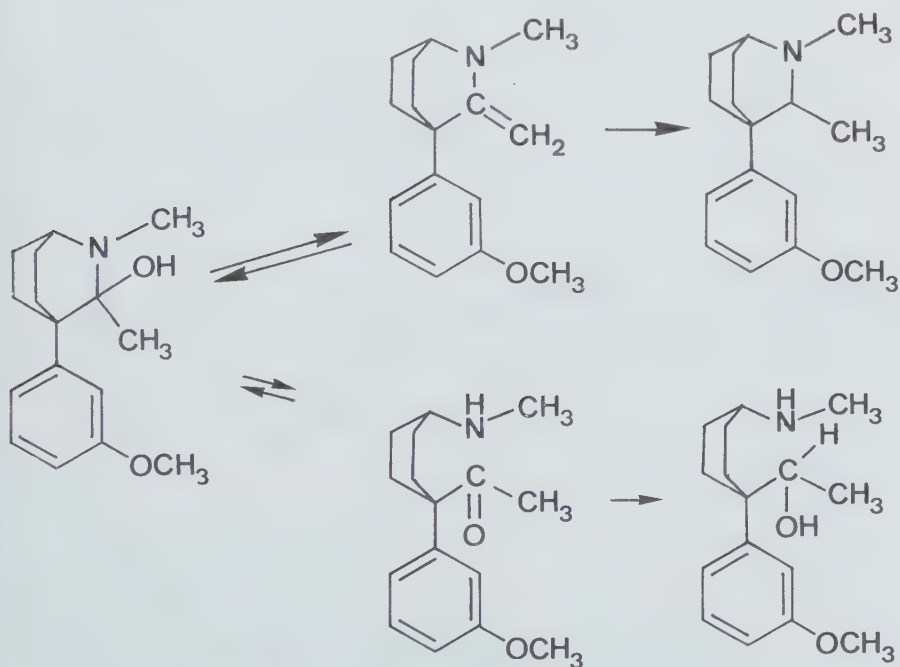
Ausschließlich Enaminbildung tritt auch dann ein, wenn das Isochinuclidin einen Substituenten am C-4 trägt; diese Beobachtung wurde zuerst von WALKER¹⁰⁹⁾ am Beispiel benzannelierter Isochinuclidine gemacht. In einer späteren Veröffentlichung¹²²⁾ erklärte er die bevorzugte Bildung des Enamins mit der Raumerfüllung des Phenylrests am Brückenkopf:



122) G.M.WALKER und D.ALKALAY, J.Org.Chem. 36,491(1971)

Analoge Enamine mit einem Methylrest am C-4 erwiesen sich nämlich als unbeständig; offensichtlich handelt es sich hierbei um eine Aminoketonbildung durch eine Gleichgewichtseinstellung; diese Stabilisierungsreaktion wurde jedoch von den Autoren nicht näher untersucht.

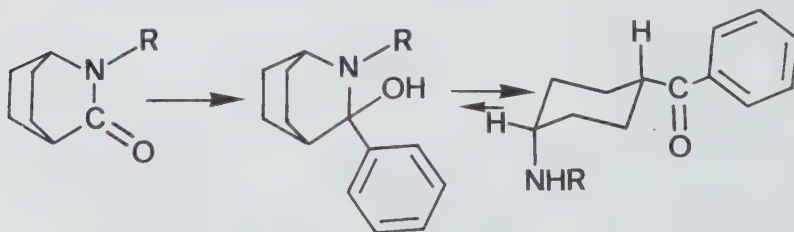
TAKEDA³⁴⁾ erhielt bei der Umsetzung von 4-Aryl-N-alkylisochinucidonen-3 mit Methylolithium, gefolgt von Natriumborhydrid-Reduktion ausschließlich die 3-methylsubstituierten Analoga, die nur über die entsprechenden exocyclischen Enamine entstanden sein konnten. Eine Aminoalkoholbildung, die bei gleichzeitigem Auftreten der entsprechenden Aminoketone neben den Enaminen hätte auftreten müssen, wurde von den Autoren nicht beobachtet:



Diese Ergebnisse verdeutlichen, daß ein raumerfüllender Substituent am C-4 von Isochinuclidinen die Enaminbildung als Stabilisierungsreaktion von α -Carbinolaminen begünstigt, wenn ein Substituent am C-3 noch ein α -H trägt. Wenn letzteres nicht der Fall ist, müßte sich eine intramolekulare Amin-Carbonylwechselwirkung ausbilden, die im Extremfall zu einer stabilen, isolierbaren Carbinolbase führt.

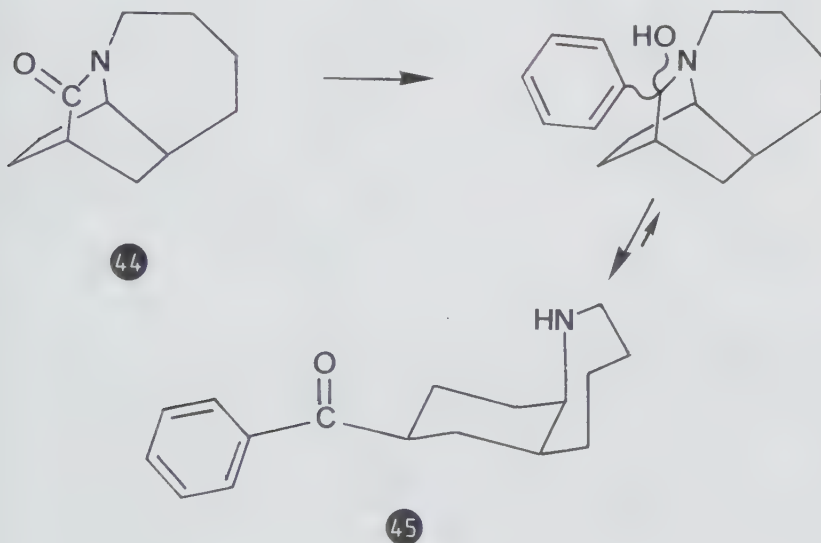
3.4.1. Allgemeine Vorbemerkungen über die Umsetzung von Lactamen mit Phenyllithium

Die Umsetzung bi- und tricyclischer Lactame mit Phenyllithium wurde bereits ausführlich beschrieben. DECHOW⁴¹⁾ erhielt bei der reduktiven Phenylierung des 2-Methyl(Benzyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octanons-(3) das (4-Methyl(Benzyl)amino-cyclohexyl)-phenyl-keton in 81 (38,5) proz. Ausbeute, wobei er die cis-Konfiguration des Methylaminoketons durch unabhängige stereospezifische Synthese bewies:



Da die Hydrochloride der Aminoketone die für sie charakteristischen spektralen Daten besaßen und eine Tendenz zur Ausbildung der entsprechenden Imoniumsalze nicht erkennbar war, wurde für diese Basen die Sesselkonformation des Cyclohexanrings ohne das Vorhandensein einer intramolekularen Amin-Carbonylwechselwirkung festgestellt.

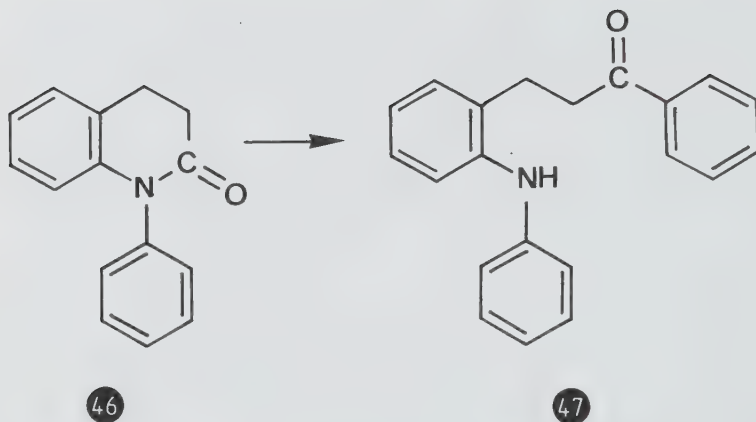
Analoge Ergebnisse erhielt THON⁴⁶⁾ bei der Umsetzung von 1-Azatricyclo[6.3.1.0^{6.11}]dodecanon-(12) (44) mit Phenyllithium, der als einziges Stabilisierungsprodukt das (2-Azabicyclo[5.4.0]undecan-9-yl)-phenyl-keton (45) isolierte:



Dieses lieferte ebenfalls ein stabiles Aminoketonsalz, so-
daß eine intramolekulare Wechselwirkung ausgeschlossen wer-
den konnte.

In einer anderen Arbeit wird die Umsetzung des monocycli-
schen Lactams (46) mit Phenyllithium beschrieben¹²³⁾; hierbei
erhielten die Autoren ausschließlich das Aminoketon (47), ob-
wohl formal auch die Ausbildung eine endocyclischen Enamins
denkbar gewesen wäre.

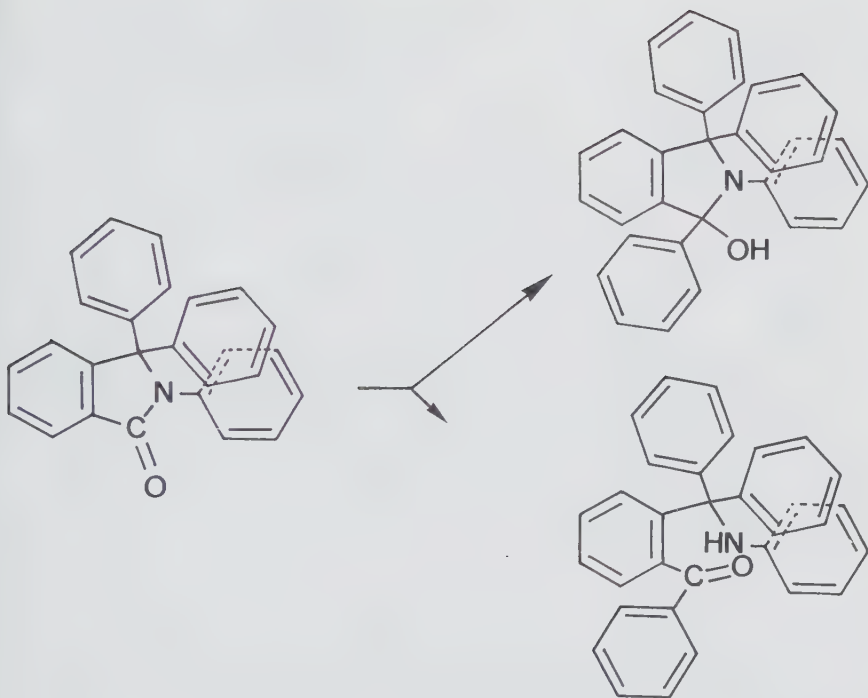
123) M.R.BELL, A.W.ZALAY, R.OESTERLIN, P.SCHANE und G.O.
POTTS, J.Med.Chem. 13,664(1970)



Dieser Reaktionsverlauf wird von den Autoren nicht begründet; THON¹²⁴⁾ interpretiert diese Folgereaktion mit dem -I-Effekt des Aromaten am Stickstoff, der eine Verringerung der intramolekularen Amin-Carbonylwechselwirkungstendenz und eine Erniedrigung der Mesomeriefähigkeit des hypothetischen Enamins bewirken soll. Diese Interpretation ist jedoch nicht bei allen reduktiven Alkylierungen mit Phenyllithium anwendbar, wie das folgende Beispiel zeigen soll¹²⁴⁾.

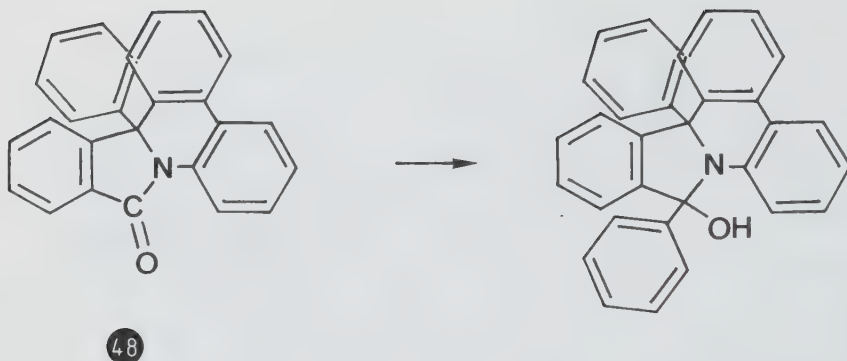
Hier ist zwar Enaminbildung nicht möglich, die Reaktion bleibt aber auf der Stufe des α -Carbinolamins stehen, obwohl auch hier der Stickstoff arylsubstituiert ist:

124) L.A.PAVLOVA und I.V.SAMARTSEVA, Zh.Org.Khim. 4, 716 (1968)



In einer Arbeit aus neuerer Zeit¹²⁵⁾ wird die Umsetzung des Lactams 48 mit Phenyllithium beschrieben, die ebenfalls zu einem stabilen α -Carbinolamin führt, obwohl der Stickstoff wie in den obigen Beispielen eine Arylfunktion trägt:

125) M.AHMED und J.M.VERNON, J.Chem.Soc.Perkin Trans.I
6,601(1977)



Diese Ergebnisse zeigen, daß die Umsetzung von Lactamen mit Phenyllithium zu cyclischen α -Carbinolaminen führt, die nur unter bestimmten sterischen und elektronischen Voraussetzungen stabil sind. Im folgenden soll untersucht werden, ob ein Substituent am C-4 von Isochinuclidinen eine Zunahme dieser Stabilität bewirkt.

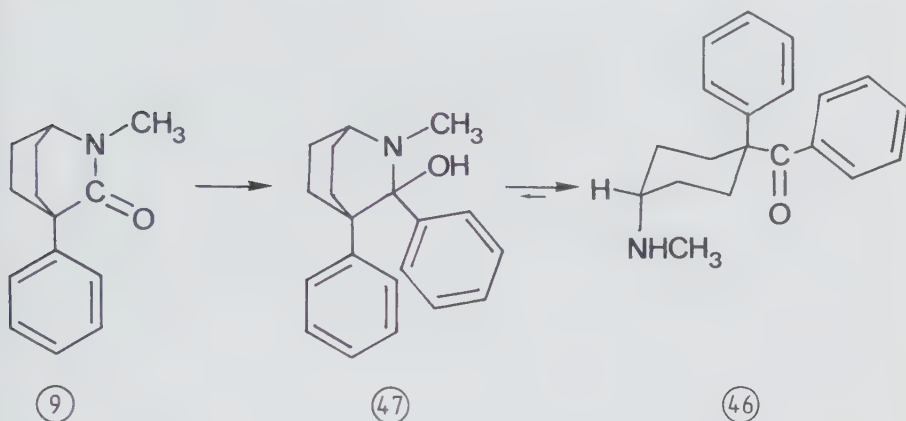
3.4.1.1. Umsetzung des Lactams (9) mit Phenyllithium

2-Methyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octanon-(3) ((9)) wurde mit einem vierfachen Überschuß an Phenyllithium in Ether/Benzol unter N_2 -Atmosphäre durch sechsstündiges Erhitzen umgesetzt. Nach der Hydrolyse erfolgte Aufarbeitung in der üblichen Weise. Es verblieb ein gelbes Öl, welches sich, allerdings unter erheblichen Ausbeuteverlusten, destillieren ließ. Da im Gegensatz zu monocyclischen Piperidonen-(2) bicyclische Verbindungen, denen ein Piperidon-(2)-System zugrundeliegt, wahrscheinlich aus sterischen Gründen nur mit einem Mol metallorganischer Verbindung reagieren^{126a,b)}, sollte sich bei der Umsetzung von (9) als einziges Produkt das α -Carbinolamin (47) gebildet haben; als einzige spontane

126a) K.WINTERFELD und E.HOFFMANN, Arch.Pharm. 275, 526 (1937)

b) K.WINTERFELD, E.HOFFMANN und P.PETKOW, Chem.Ber. 82, 156 (1949)

Folgereaktion käme die durch Prototropie ausgelöste Bildung des Aminoketons (46) in Frage, da das Reagenz kein Proton in α -Stellung am C-3 trug:



Das IR-Spektrum (Abb.17) der destillierten Base weist im 6μ -Bereich eine intensive Bande bei 1675 cm^{-1} auf. Bei der Aufnahme des entsprechenden Hydrochlorids änderte sich die Lage der Carbonylabsorption nicht. Insgesamt konnte dem IR-Spektrum entnommen werden, daß das erhaltene basische Produkt nur aus dem Aminoketon (46) bestand. Für ein gleichzeitiges Vorhandensein des entsprechenden α -Carbinolamins ergab sich wegen des Fehlens einer OH-Valenzschwingung kein Indiz.

Weitere Aussagen konnten anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums (Abb.18) gemacht werden. Bei 1,12 ppm erscheint das mit D_2O austauschbare NH-Proton, während die 3 Protonen der Methylaminogruppe bei 2,4 ppm registriert werden. Die 10 Aromatenprotonen erscheinen bei 6,9-7,6 ppm.

Aus den spektralen Daten wird daher gefolgert, daß eine Amin-Carbonylwechselwirkung nur äußerst schwach sein dürfte, sofern sie überhaupt besteht.

Den sterischen Verlauf der Reaktion betreffend, wird den funktionellen Gruppen des Aminoketons (46) cis-Konfiguration

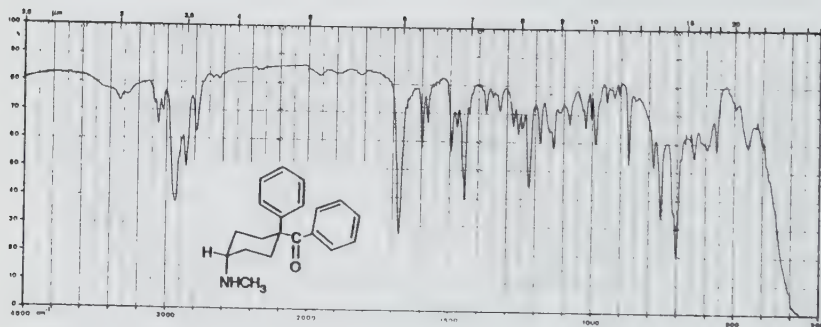


Abb.17: IR-Spektrum von ④⑥ (Film)

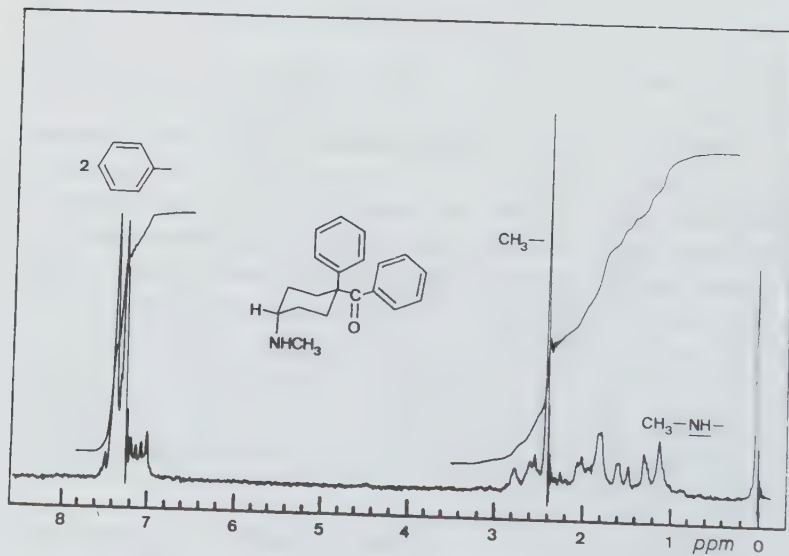


Abb.18: ^1H -NMR-Spektrum von ④⑥ (CDCl_3)

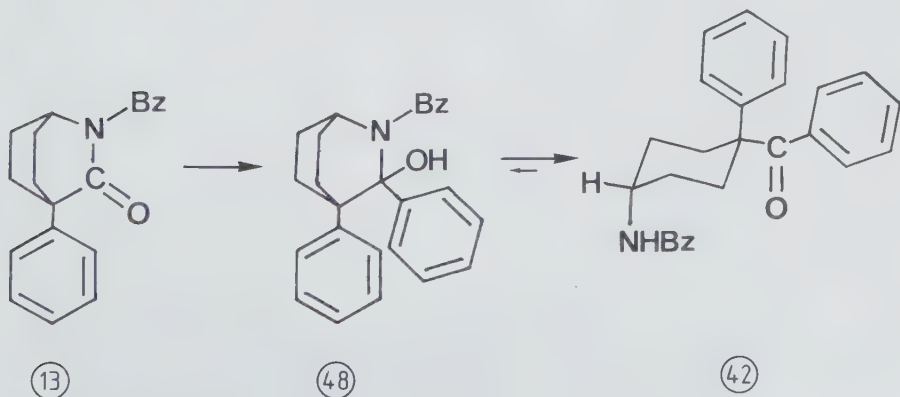
zugeordnet, da die Reaktion analog zur reduktiven Arylierung von 2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.2]octanon-(3) durchgeführt wurde⁴¹⁾.

Eine weiterer Beweis für die cis-Konfiguration des Aminoketons (46) wird durch ¹H-NMR-spektroskopischen Vergleich der chemischen Verschiebung der Methylaminogruppe mit der des Rohprodukts bei der reduktiven Aminierung des Diketons (vgl.S.78) erbracht.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der Phenylrest am C-4 des Lactams (9) keine stabilisierende Wirkung auf das bei der reduktiven Arylierung mit Phenyllithium entstehende α-Carbinolamin hat und dieses "normal" durch Prototropie zum substituierten Cyclohexylaminoketon weiterreagiert.

3.4.1.2. Umsetzung des Lactams (13) mit Phenyllithium

Das 2-Benzyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octanon-(3) ((13)) wurde mit Phenyllithium in der gleichen Weise wie das N-Methylanalogue umgesetzt. Auch hier stabilisierte sich das zunächst entstehende α-Carbinolamin (48) in der bereits beschriebenen Weise zum Aminoketon(42):



Da diese Umsetzung keine neuen Gesichtspunkte ergab und der Substanzeinsatz gering war, wurde auf eine Reinigung von (42) verzichtet.

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Umsetzung verschiedener Isochinuclidone-(3) mit Phenyllithium:

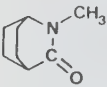
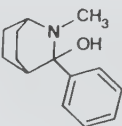
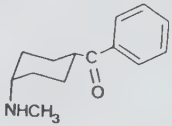
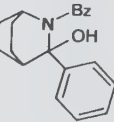
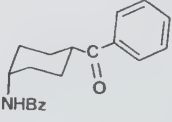
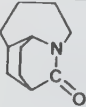
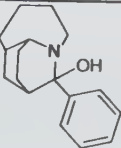
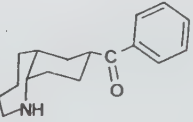
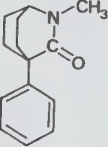
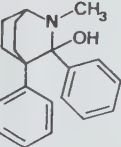
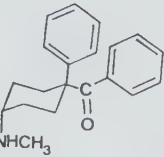
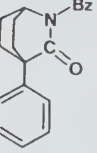
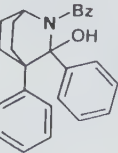
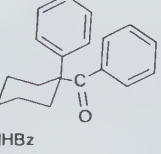
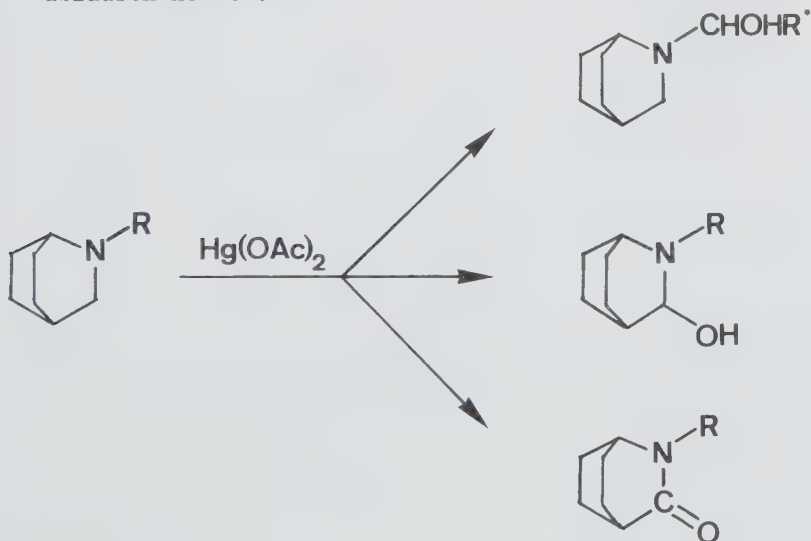
Lactam	α -Carbinolamin	Aminoketon	ν CO-C ₆ H ₅ Base (Film)	HCl (KBr)	Lit.
			1682	1672	41
			1675	1675	41
			1670	1668	46
			1675	1675	--
			1665	1660	--

Tabelle 1: Vergleich der Carbonylabsorptionsfrequenzen verschiedener, durch reduktive Alkylierung gewonnener Aminoketone und deren Hydrochloride (in cm⁻¹)

3.4.2. Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung sekundärer und tertiärer cycloaliphatischer Amine

Die Überführung von Aminen in die entsprechenden α -Carbinolamine ist durch Alkalisieren der durch Oxidation mit Quecksilber(II)-acetat darstellbaren Imoniums Salze möglich (s.S. 79).

Schon vor langer Zeit wurde Quecksilber(II)-acetat als mildes Dehydrierungsmittel für Amine¹²⁷⁾ und Alkaloide¹²⁸⁾ eingesetzt. Der Mechanismus der Reaktion wird von DECHOW⁴¹⁾ ausführlich erläutert. Wichtig zu erwähnen ist hier lediglich, daß das durch Quecksilber(II)-acetat abzulösende H-Atom antiperiplanar zum freien Elektronenpaar des Stickstoffs stehen muß (stereoelektronisches Prinzip)¹²⁹⁾. Auf die Dehydrierung substituierter Isochinolidine angewandt, bedeutet dies, daß grundsätzlich 3 verschiedene Reaktionen ablaufen können:



127) J.TAFEL, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 1892, 1619

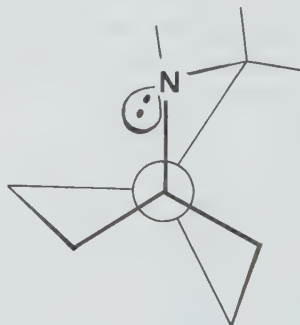
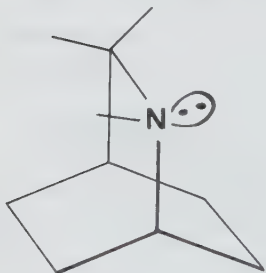
128) J.GADAMER, Arch.Pharm. 29, 156 (1919)

129) N.J.LEONARD und D.F.MORROW, J.Am.Chem.Soc. 80, 371 (1958)

1. Dehydrierung in der N-Alkylseitenkette
2. Kerndehydrierung zur Lactamstufe
3. Kerndehydrierung zur Imoniumstufe

Eine endocyclische Kerndehydrierung [nur diese führt zu α -Carbinolaminen des Typs A (vgl.S.80)] ist nur möglich, wenn der Heterocyclus um (unter Zugrundelegung des normalen Tetraederwinkels von $109^{\circ}28'$) ca. 35° verdrillt wird, damit das Proton am C-3 die geforderte antiperiplanare Lage einnehmen kann.

Diese sterische Voraussetzung ist bei einer Zugrundelegung der 1,4-überbrückten Bootform nicht erfüllt.



Schon 1963 wurde von SCHNEIDER auf Grund theoretischer Überlegungen¹³⁰⁾ eine getwistete Konformation des Isochinuclidins vorhergesagt, um der hohen Pitzerspannung, die das unverdrillte Konformere bedingt, auszuweichen. Die Größe des Torsionswinkels wurde zwar für das homomorphe Bicyclo[2.2.2]-octan durch Röntgenstrukturanalyse mit 5° ermittelt¹³¹⁾, die

130) W.SCHNEIDER und R.DILLMANN, Chem.Ber. 96,2377(1963)

131) A.F.CAMERON, G.FERGUSON und D.G.MORRIS, J.Chem.Soc. Chem.Comm. 1968,316

auch auf das Azaanaloge übertragen werden kann¹³²⁾; diese Aussage gilt jedoch nur für die kristalline Verbindung und ist auf die Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung nicht anwendbar, da hier alle Reaktionspartner gelöst vorliegen.

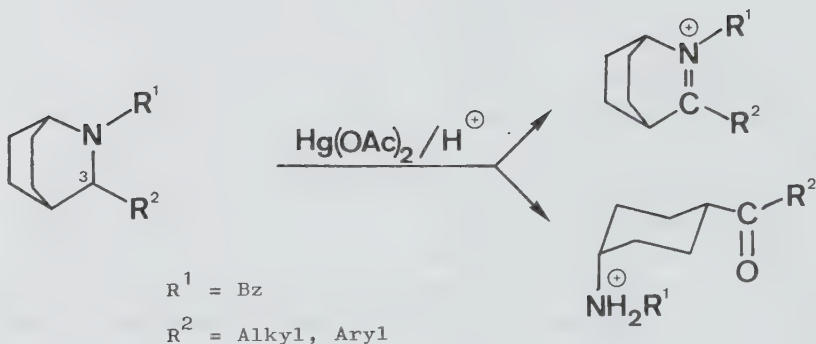
Da eine Torsion von 5° nicht ausreicht, um die erforderliche antiperiplanare Einstellung eines Protons am C-3 von Isochinuclidinen zu bewirken, andererseits aber zahlreiche 2- und 3-substituierte Derivate erfolgreich zu den entsprechenden Imoniumsalzen dehydriert wurden^{38,41,43)}, liegt es nahe, zu vermuten, daß die konformative Beweglichkeit des Systems im gelösten Zustand größer ist. Darüber hinaus üben auch offensichtlich die Substituenten am Stickstoff durch ihre Raumerfüllung einen Einfluß auf den Torsionswinkel aus, da mit steigender Molmasse derselben die Tendenz zur endocyclischen Dehydrierung zunimmt⁴¹⁾.

3.4.2.1. Versuche zur Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung 3,4-diphenylsubstituierter Isochinuclidine

Zunächst sollten die tertiären Amine (43) und (45) sowie das sekundäre Amin (44) mit Quecksilber(II)-acetat dehydriert werden; alle 3 Verbindungen tragen einen Phenylrest am C-3.

Untersuchungen über die Oxidierbarkeit von Isochinuclidinen mit einem Substituenten am C-3 wurden bereits von RIETHMÜLLER durchgeführt. Dieser erhielt in einer solchen Reaktion entweder Imonium- oder Aminoketonsalze⁴³⁾:

132) E.L.ELIEL, in: Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S.299, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1966



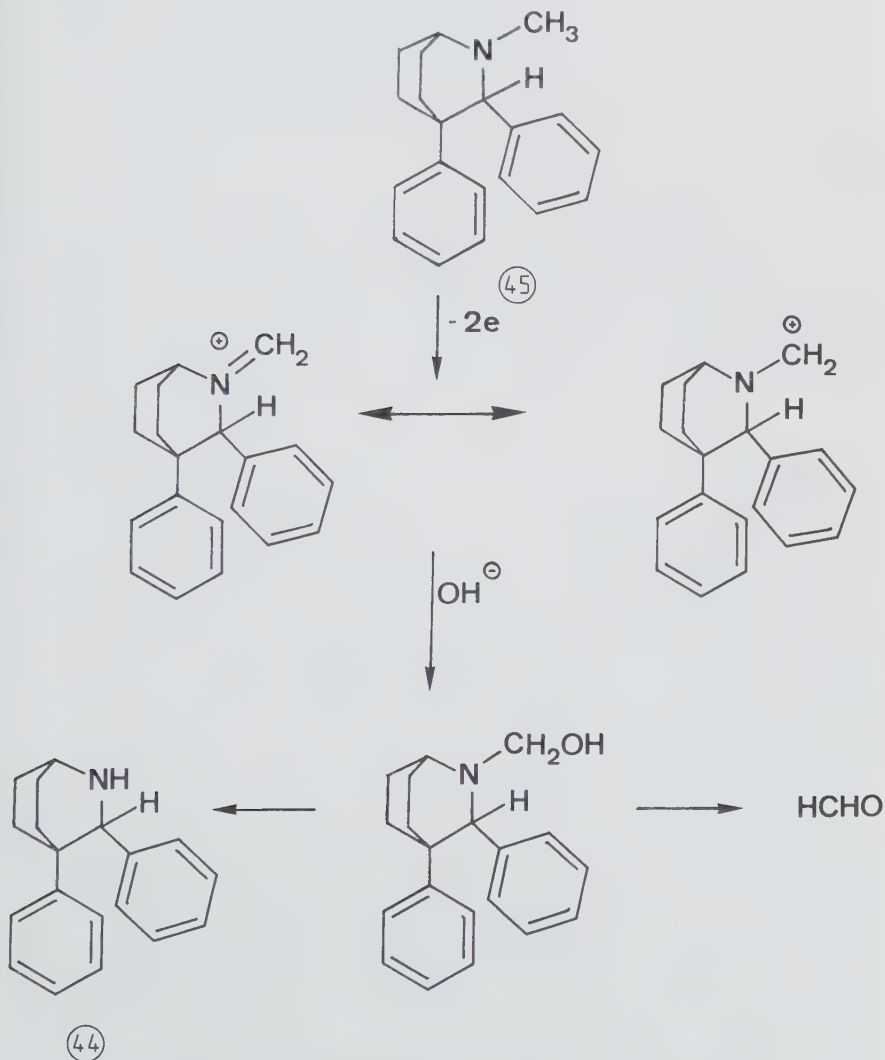
Der unterschiedliche Reaktionsverlauf wurde auf die An- oder Abwesenheit eines α -Protons am Substituenten des C-3 zurückgeführt, da sich nur im ersten Fall beim Alkalisieren ein Enamin ausbilden kann, welches in saurem Milieu zu einem Iminiumsalz führt.

In Anlehnung an diese Überlegungen werden als Endprodukte der Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung der Amine (43) und (45) die entsprechenden Aminoketonsalze erwartet, sofern die α -Carbinolamine nicht stabil sind und die Oxidation in der gewünschten Weise verläuft.

Die Dehydrierung des Amins (45) wurde nach der erprobten Methode von KNABE¹³³⁾ mit EDTA als Komplexbildner in 3proz. Essigsäure durchgeführt. Die erste Quecksilberabscheidung trat nach 5 Stunden auf. Nach 16 Stunden hatten sich erst 50 % der berechneten Menge Quecksilber abgeschieden. Da die Lösung nach dieser Zeit schon ziemlich braun verfärbt war, wurde die Reaktion abgebrochen. Nach dem Entfernen der Neutralstoffe wurde aus dem basischen Extrakt mit Perchlorsäure ein öliges Salz gewonnen, das nach 2-tägigem Stehen im Kühlschrank durchkristallisiert war. Dieses wurde spektroskopisch untersucht. Es stellte

133) J. KNABE, Arch. Pharm. 292, 416 (1959)

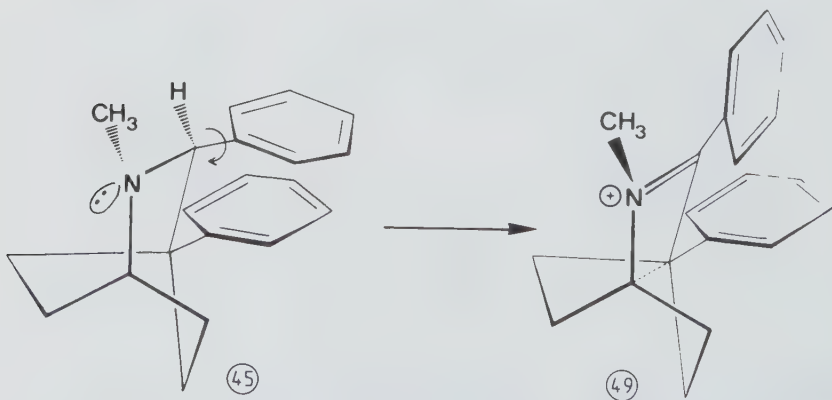
sich heraus, daß die Reaktion nicht in gewünschter Weise zum Imoniumsalz, sondern zum Perchlorat des sekundären Amins (44) geführt hat:



Dieser Dehydrierungsverlauf kann folgendermaßen interpretiert werden:

Modellbetrachtungen zeigen¹³⁴⁾, daß der Übergang von der sp^3 - zur sp^2 -Hybridisierung bei der hypothetischen Ausbildung des Imoniumsalzes (49) zu einer beträchtlichen Zunahme an innerer Energie führt, weil die Wechselwirkungen der Phenylsubstituenten am C-3 und C-4 eine Torsion um die Bindungsachsen erzwingt.

Für den Phenylsubstituenten am C-3 bedeutet dies ein Ausweichen aus der energetisch günstigsten Position (Parallelität der p_z -Orbitale der Imoniumgruppierung und des Aromaten ist nicht mehr gewährleistet), was zur Verhinderung einer Konjugation führen muß:



Aus diesen Betrachtungen läßt sich daher folgern, daß nur geringe Aussicht besteht, das Amin (43) endocyclisch dehydrieren zu können. Trotzdem wurde diese Umsetzung versucht, um die Richtigkeit der vorstehenden Überlegungen abzusichern. Die Oxidation des Amins (43) unter den gleichen Bedingungen brachte

134) Die Modellbetrachtungen wurden an abstands- und winkeltreuen Dreidringmodellen der Fa.W.Büchi, Glasapparatefabrik, Flawil, Schweiz, durchgeführt.

auch keine neuen Gesichtspunkte. Nach 2 Stunden setzte Quecksilberabscheidung ein; die Reaktion wurde nach 13 Stunden abgebrochen, obwohl die Quecksilberabscheidung nicht quantitativ (60 %) war, die Reaktionslösung sich aber gleichfalls stark verfärbt hatte. Schon beim Entfernen der Neutralstoffe trat ein starker Geruch nach Benzaldehyd auf, ein Zeichen dafür, daß die Seitenkette zumindest zum Teil oxidiert wurde. Dies bestätigte sich auch beim Aufarbeiten des alkalischen Extrakts, der wiederum als Perchlorat ($(44) \cdot ClO_4$) isoliert wurde. Auch in diesem Fall führte die Dehydrierung zur oxidativen Abspaltung der Seitenkette, wofür dieselben Gründe wie bei der Oxidation von (45) verantwortlich gemacht werden.

Nach diesen negativen Erfahrungen war die Hoffnung, das sekundäre Amin (44) zum entsprechenden Azomethin dehydrieren zu können, nur noch gering. Die Gründe dafür seien hier zusammengefaßt:

1. Überwiegend wurde bisher nur über negative Erfahrungen bei der Oxidation sekundärer Amine mit Quecksilber(II)-acetat berichtet¹³⁵⁾.
2. RIETHMÜLLER⁴³⁾ gelang zwar die Oxidation eines sekundärenamins vom Isochinuclidintyp, das einen Phenylsubstituenten am C-3 trug; die Ausbeute war jedoch gering (28 %), obwohl keine Behinderung des Dehydrierungsverlaufs durch einen C-4-Substituenten im Sinne des oben Gesagten gegeben war.
3. Bei der Oxidation der Amine (43) und (45) entstand - zumindest teilweise - intermediär das Amin (44), welches unter den Reaktionsbedingungen zum Azomethin dehydrierbar wäre; eine solche Reaktion wurde aber nicht beobachtet.

Daher trat auch beim Versuch der Oxidation von (44) erwartungsgemäß in den ersten 12 Stunden überhaupt keine Quecksilberabscheidung auf; nach 24 Stunden hatten sich ca. 20 % der für einen 2-Elektronenentzug berechneten Menge Quecksilber abgeschieden; die Reaktionsmischung war wiederum stark verfärbt,

135) J. KNABE und H. ROLOFF, Arch. Pharm. 298, 561 (1965)

weshalb die Umsetzung nach dieser Zeit abgebrochen wurde. Nach der Aufarbeitung konnten nur ca 30 % der Ausgangsverbindung als Perchlorat isoliert werden. Ein Verbrauch an Quecksilber(II)-acetat ohne Bildung definierter Oxidationsprodukte wurde schon mehrfach in unserem Arbeitskreis beobachtet^{43,44}).

3.4.2.2. Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung 4-phenylsubstituierter Isochinuclidine

Im Gegensatz zu den obigen Ergebnissen müßte es hingegen möglich sein, die Amine (10) und (14) (vgl.S.28) erfolgreich mit Quecksilber(II)-acetat endocyclisch oxidieren zu können. Folgende Überlegungen sprechen dafür:

1. Durch den N-Alkylrest ist ein Einfluß auf die erforderliche Torsion (s.S.96) des konformativ flexiblen Systems vorhanden.
2. Durch das Fehlen eines Substituenten am C-3 kann es zu keiner Rotationsbehinderung des Phenylrests am C-4 kommen.
3. Schon mehrfach wurde über eine erfolgreiche Dehydrierung von N-Methyl- und N-Benzylisochinuclidinen berichtet, die einen endocyclischen Verlauf nahm³⁸⁻⁴³); die Anwesenheit der Phenylgruppe sollte keinen hindernden Einfluß auf die Oxidierbarkeit des Systems ausüben.

Die Dehydrierung des Benzylamins (14) wurde auch nach der Methode von KNABE durchgeführt¹³³), wobei der Hg/EDTA-Komplex im 2-molaren Überschuß eingesetzt wurde. Nach 30 Minuten setzte die Quecksilberabscheidung ein, nach etwa 3 Stunden hatte sich die für einen 2-Elektronenentzug notwendige Menge abgeschieden. Beim Aufarbeiten trat wieder der Geruch nach Benzaldehyd auf, ein Anzeichen, daß auch hier spaltende Seitenkettendehydrierung ablief. Aus dem basischen Extrakt wurde ein Perchlorat hergestellt, das spontan kristallisierte.

Im ¹H-NMR-Spektrum (Abb.20) treten bei 4,55 ppm ein Multiplett und bei 5,45 ppm ein verbreitertes Singulett auf; diese Signale

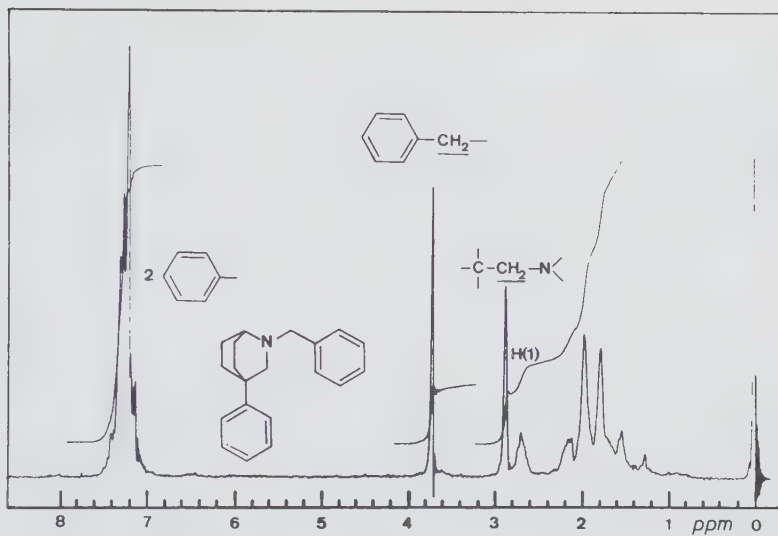


Abb. 19: ^1H -NMR-Spektrum von **14** (CDCl_3)

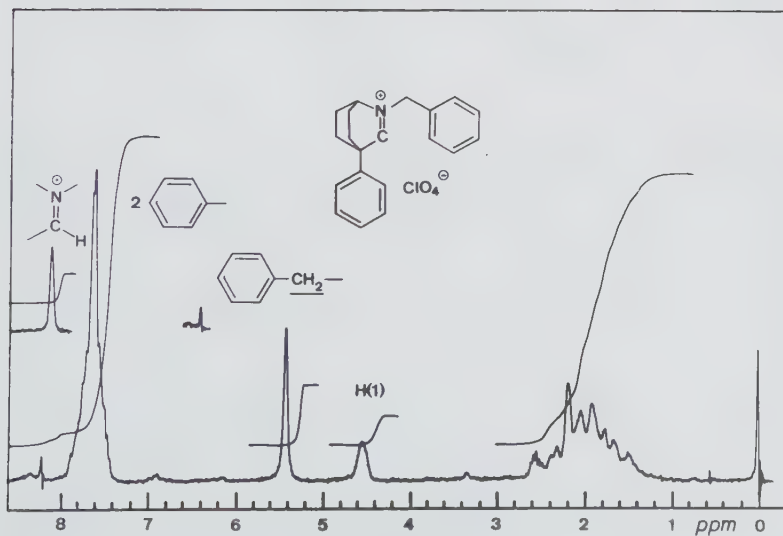
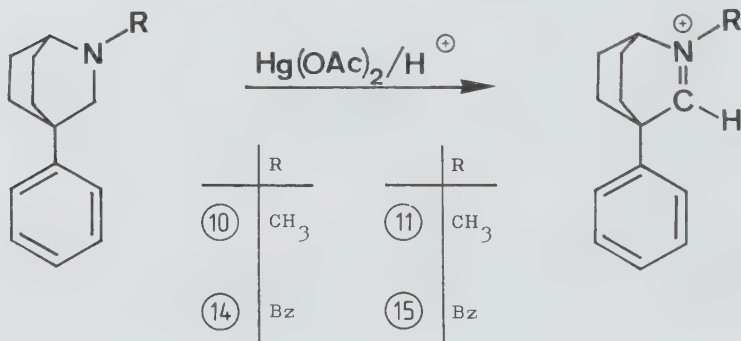


Abb. 20: ^1H -NMR-Spektrum von **15** (CDCl_3)

sind für das Proton am C-1 und die Methylenprotonen der Benzylgruppe charakteristisch und sind im Vergleich zu den entsprechenden Signalen des Ausgangsamins um 1,85 bzw. 1,75 ppm paramagnetisch verschoben. Bei 9,9 ppm erscheint das stickstoffanaloge Aldehydproton.

Zusammen mit dem IR-Spektrum und der Elementaranalyse bestätigen diese Daten die erwartete Struktur für 2-Benzyl-4-phenyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]oct-2-en-perchlorat (15); die Ausbeute betrug allerdings nur 46 %.



Die Oxidation von (10) wurde auf dieselbe Weise wie die von (14) durchgeführt; nach 8 Stunden wurde die Reaktion abgebrochen, obwohl sich erst 90 % des Quecksilbers abgeschieden hatten, da die Reaktionslösung sich abermals stark verfärbt hatte. Die Aufarbeitung lieferte das Perchlorat (11) in geringer (25 %) Ausbeute. Die spektralen Daten weisen zusammen mit der Elementaranalyse auf einen endocyclischen Dehydrierungsverlauf hin.

Zusammenfassend kann somit gesagt werden, daß die Oxidation N-alkylierter 4-Phenylisochinuclidine mit Quecksilber(II)-acetat dann endocyclisch verläuft, wenn sich am C-3 kein weiterer raumerfüllender Substituent befindet, der die erforderlichen sterischen und elektronischen Voraussetzungen behindern kann. Interessant wäre es nun, durch Variation der Substituenten am C-3 und C-4 das Ausmaß solcher Beeinflussungen abzuklären;

diese Untersuchungen würden aber den Rahmen dieser Arbeit sprengen und bleibt weiteren Bemühungen vorbehalten.

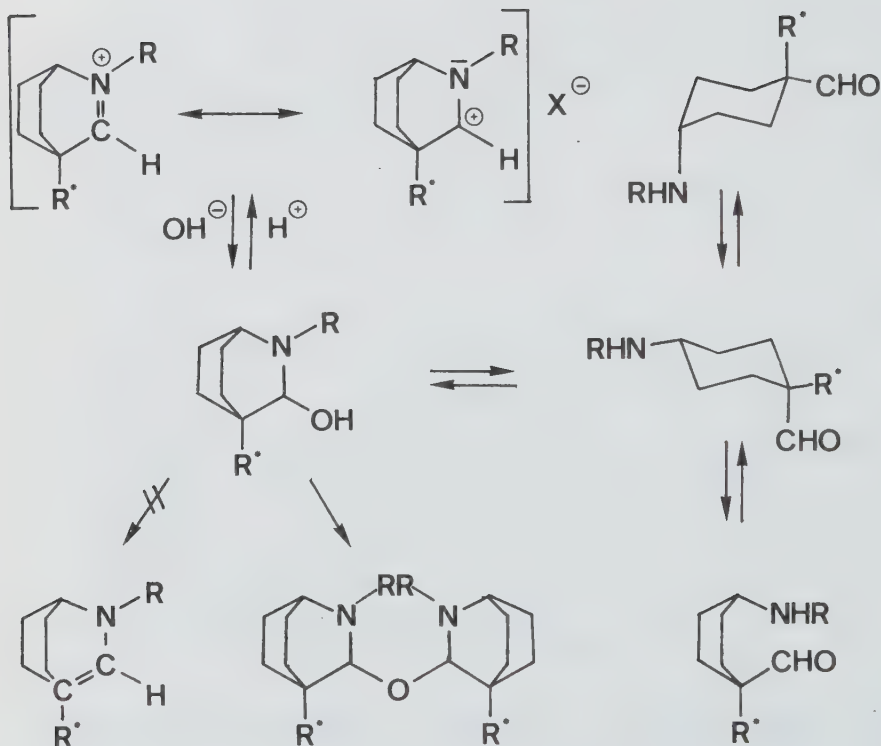
Mit der Synthese der Imoniumsalze (11) und (15) sind nun die geeigneten Vorstufen zur Untersuchung der Carbinolbasen in Position 3 unsubstituierter Isochinuclidine vom Typ A (s.S.80) vorhanden.

3.4.3. Nucleophile Addition des Hydroxylions an 2-Alkyl-4-phenyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]oct-2-en-perchloraten. Allgemeine Vorbemerkungen

SCHNEIDER, DILLMANN, DECHOW und RIETIMÜLLER haben die nucleophile Addition an N-Alkylisochinuclidinimoniumsalzen schon weitgehend untersucht. Der nucleophile Angriff erfolgt in allen Fällen am elektronenverarmten C-3-Atom, was durch Mesomerie des Carbenium-Imoniumions bedingt ist¹³⁶⁾. Wie schon erwähnt, reagieren fast alle Nucleophile mit Imoniumsalzen (s.S.55) und nur die Stabilität des Addukts bestimmt seine Isolierbarkeit.

Da das Hydroxylion ein relativ geringes Nucleophilitätspotential hat⁹⁶⁾, sind beim Angriff auf Isochinuclidinimoniumsalze folgende Sekundärreaktionen zu erwarten:

136) F.L.SCOTT und R.N.BUTLER, in: G.A.OLAH und P.V.R.SCHLEYER: Carbonium Ions, Vol.4, S.1643, Wiley Interscience, New York, 1973

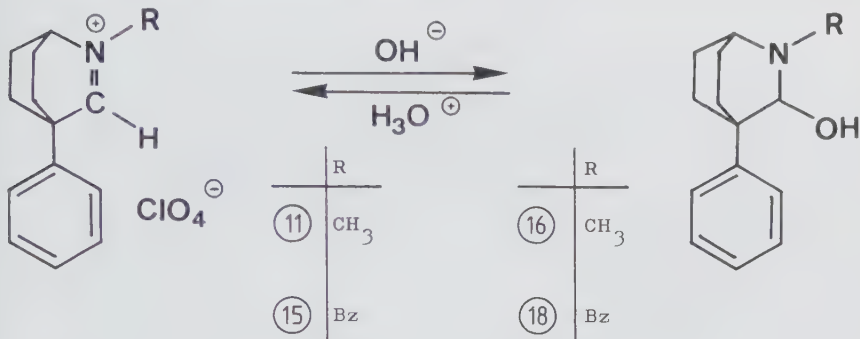


Im folgenden soll nun untersucht werden, ob und wie ein Phenylrest am C-4 die Stabilität der durch Addition von Hydroxylionen an Isochinuclidiniumsalze entstehenden Carbinolbasen vom Typ A beeinflusst.

3.4.3.1 Reaktion des Imoniumsalses (11) mit Natronlauge

Durch nucleophilen Angriff des Hydroxylions soll ein α -Carbinolamin dargestellt werden; hierbei war es interessant, zu

erfahren, ob dieses isolierbar ist oder zu Folgereaktionen neigt, die aufgeklärt werden sollen.



Beim Zutropfen von 6N NaOH zu einer wäßrigen Lösung von (11) bildete sich sofort eine milchige Trübung; die freie Base wurde mit Ether ausgeschüttelt; nach Aufarbeitung verblieb ein farbloses Öl in quantitativer Ausbeute. Die DC-Untersuchung des basischen Extrakts ließ erkennen, daß ein einheitliches Produkt entstanden war. Es muß an dieser Stelle vorausgeschickt werden, daß die spektroskopischen Untersuchungen eine einwandfreie Identifizierung des α -Carbinolamins (16) nicht ermöglichten und diese weiteren Untersuchungen vorbehalten bleibt.

Ein wichtiger Hinweis kann dem IR-Spektrum (Abb.21) entnommen werden, da dieses keine Carbonylabsorption zeigt und sich damit von den monomeren Folgereaktionen aller bisher untersuchten α -Carbinolamine vom Isochinuclidintyp A unterscheidet.

Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb.22) zeigt unter anderem das Singulett der N-Methylprotonen bei 2,56 ppm sowie das charakteristische Multiplett des Brückenkopfprotons am C-1. Bei 4,5 ppm erscheint das Proton am C-3 als sehr stark verbreitertes Signal. Für diese Signalform kann keine Begründung angegeben werden. Die chemische Verschiebung dieses Protons stimmt jedoch mit der des tertiären Protons am Halbaminol (30) (s.S.41) ungefähr überein. Im Aldehydprotonenbereich (über 8 ppm) erscheint kein Signal.

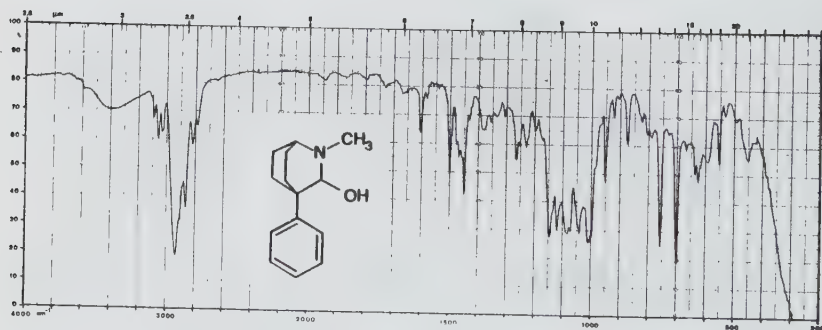


Abb.21: IR-Spektrum von ⑩ (Film)

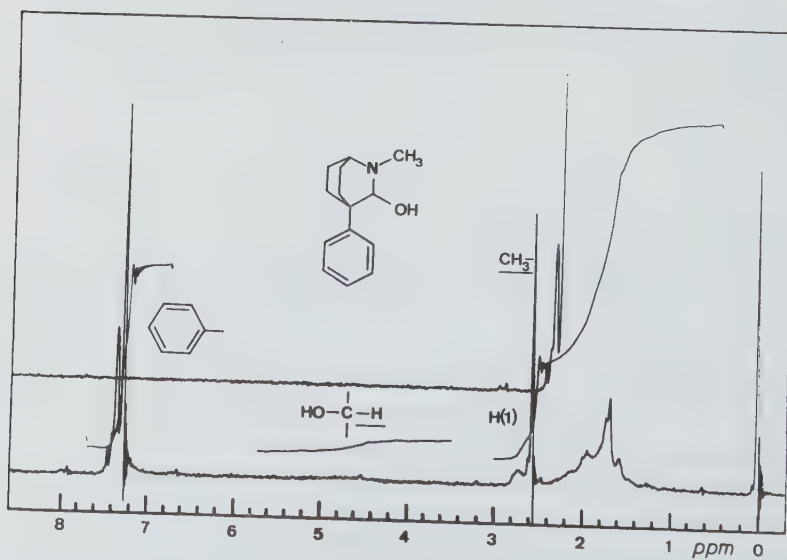
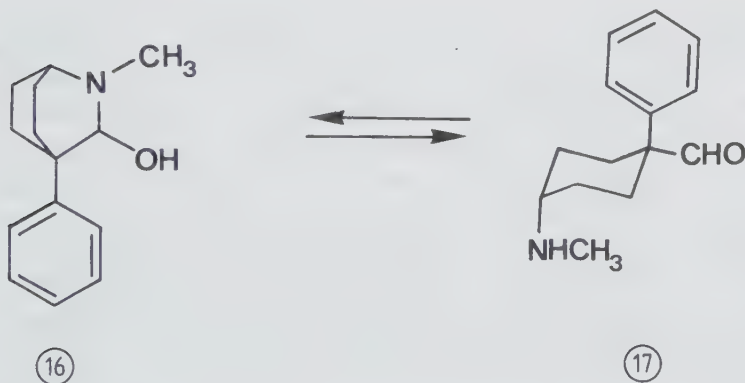


Abb.22: ^1H -NMR-Spektrum von ⑩ (CDCl_3)

Wesentlich ist die Tatsache, daß auch bei längerer Lagerung des basischen Extrakts im IR-Spektrum keine CO-Absorption erscheint und im ^1H -NMR-Spektrum kein Signal auftritt, das einem Aldehydproton zugeordnet werden kann.

Ein GC kann nicht registriert werden, da sich die Base unter den Analysenbedingungen zersetzt. Aus dem frisch hergestellten alkalischen Extrakt läßt sich in fast quantitativer Ausbeute das Perchlorat (11) wieder herstellen.

Die Frage, ob das α -Carbinolamin ein Tautomerengleichgewicht mit dem Aminoaldehyd (17) ausbildet, kann spektroskopisch nicht geklärt werden; es ist nicht ausgeschlossen, daß sich (17) in einer Konzentration, die sich den angewandten spektroskopischen Nachweisen entzieht, vorhanden ist.



3.4.3.2. Reaktion des Imoniumsalzes (15) mit Natronlauge

Das Perchlorat (15) lieferte beim Behandeln mit 6N NaOH ebenfalls nach Aufarbeitung ein Öl, welches sich in allen oben beschriebenen Kriterien dem α -Carbinolamin (16) völlig analog verhielt. Das IR-Spektrum wie auch das ^1H -NMR-Spektrum wiesen zusammen mit den chromatographischen Untersuchungen auf das Vorhandensein des α -Carbinolamins (16) hin, welches nicht zu einer prototropen Umlagerung neigt und beim Ansäuern mit Perchlor-

säure das Perchlorat (15) annähernd quantitativ wieder zurückbildet.

3.4.3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Abschnitten 3.4.1. (S.86) bis 3.4.3. (S.105)

Die Umsetzung der Lactame (9) und (13) mit Phenyllithium führte in beiden Fällen zu den α -Carbinolaminen vom Isochinclidintyp A, welche in einer spontanen Folgereaktion zu den entsprechenden Aminoketonen weiterreagieren (s.S.90ff.). Diese Befunde decken sich mit denen der zitierten Autoren^{41,46}; ein Einfluß des Phenylsubstituenten am C-4 auf die Stabilität der Pseudobasen ist nicht feststellbar.

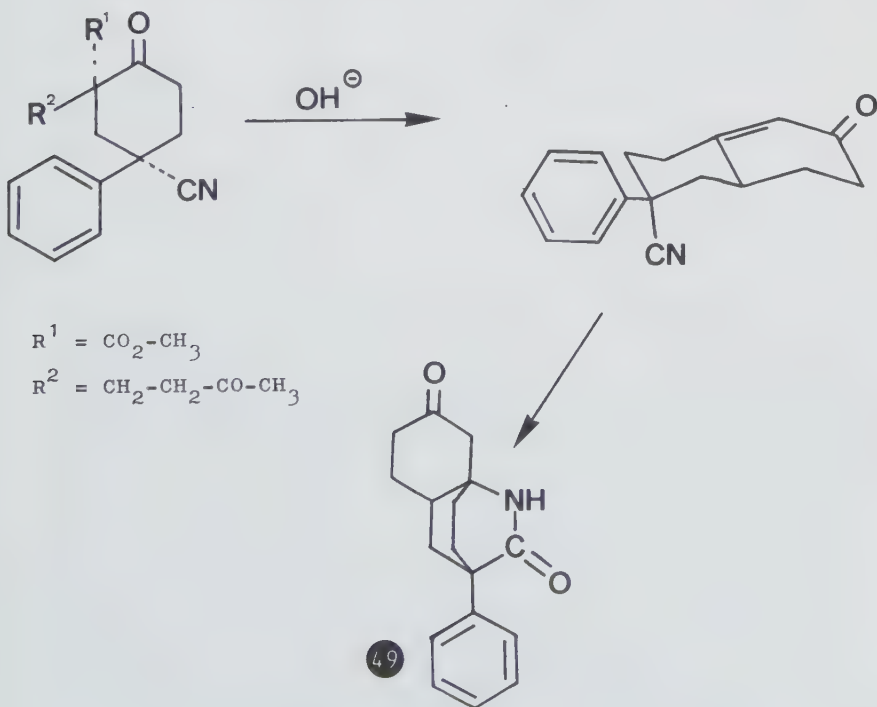
Im Gegensatz dazu reagieren die α -Carbinolamine, die durch nucleophilen Angriff auf Isochinclidinimoniumsalze entstehen, nicht zu den möglichen Folgeprodukten, sondern sind stabil, was dem Einfluß des Phenylsubstituenten der den Cyclohexanring in die energetisch ungünstige Wannenkonformation zwingt (s.S.34), zugeschrieben wird. Das unterschiedliche Verhalten der α -Carbinolamine (47) und (48) einerseits (s.S.94) und (16) und (18) andererseits (s.S.106ff.) dürfte darin begründet sein, daß eine Benzoylgruppe ein Zentrum geringeren nucleophilen Potentials darstellt als eine Aldehydgruppe und die Einführung eines Phenylrests in die Position 3 von Isochinclidinen eine größere sterische Behinderung mit sich bringt als die eines Wasserstoffatoms.

3.5. Unabhängige Synthese 4-phenylsubstituierter Isochinuc- lidone-(3)

Die bisher beschriebenen Synthesen von Isochinucclidinen mit einem Phenylrest am C-4 gingen von basisch substituierten Cyclohexylketonen bzw. -estern aus (s.Abschn.3.1. und 3.3.).

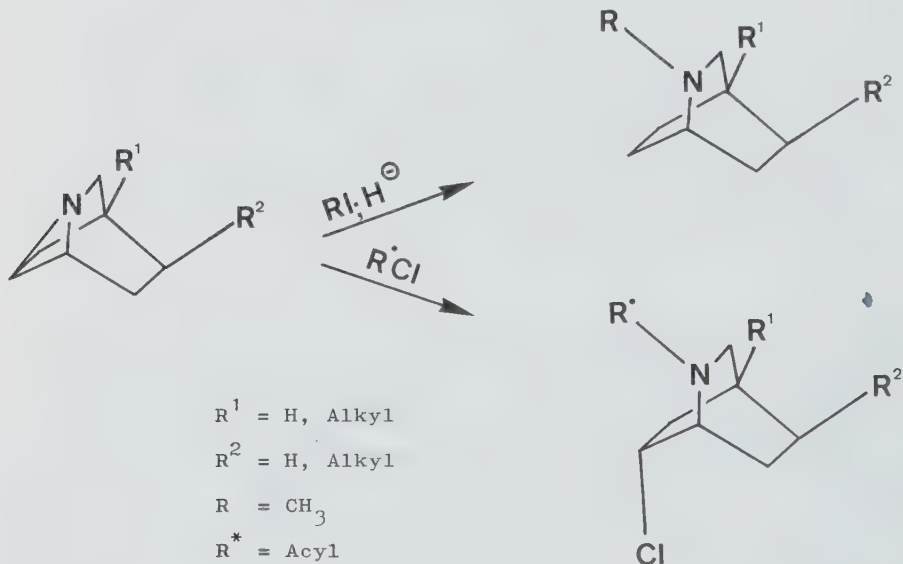
Abgesehen von diesen Darstellungsmöglichkeiten wurde bisher über 2 Wege berichtet, die den Aufbau des Isochinucclidin-
systems mit einer Phenylsubstitution am C-4 gestatteten:

1. NOMURA und Mitarb.¹³⁷⁾ synthetisierten das 3,8a-Ethano-
3,4,4a,8a,5,6-hexahydro-3-phenyl-2,7-(1H,8H)chinolindion
(49) auf folgendem Weg:



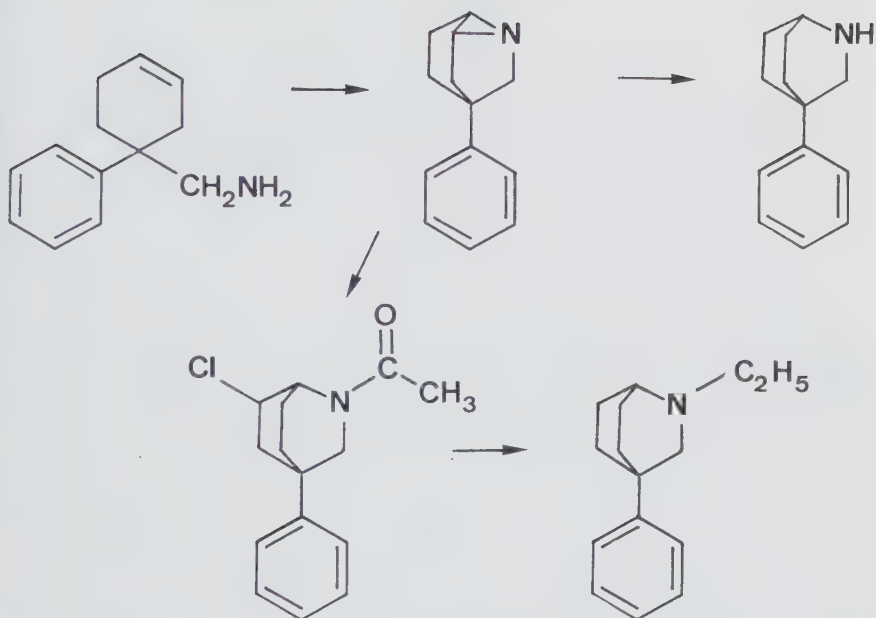
¹³⁷⁾ K.NOMURA, J.ADACHI, M.HANAI, S.NAKAYAMA und K.MITSU-
HASHI, Chem.Pharm.Bull. 22, 1386 (1974)

2. Im Rahmen einer Totalsynthese von Desethylbogamin berichtet NAGATA von einer Methode zur Synthese von Isochinuclidinen mit einer Substitution am C-4¹³⁸⁾; er erhielt diese Verbindungen durch katalytische Hydrierung oder nucleophile Spaltung entsprechender Aziridine:



TAKEDA³⁴⁾ übertrug diesen Weg auf die Darstellung 4-phenyl-substituierter Analoga als andere Zugangsmöglichkeit zu dem bereits erwähnten Verfahren (s.S.12):

138) W.NAGATA, S.HIRAI, K.KAWATA und T.OKUMURA, J.Am.Chem. Soc. 89, 5046 (1967)



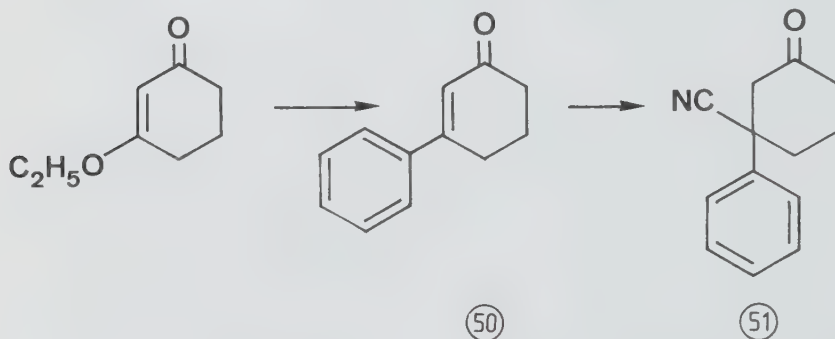
Alle bisher bekannten Möglichkeiten zum Aufbau 4-phenylsubstituierter Isochinuclidine haben den Nachteil, daß die Art des Substituenten am C-4 durch die Art der Synthese weitgehend festgelegt ist und die Einführung variabler Reste in diese Position auf die beschriebenen Weisen nicht möglich ist.

Eine Variation der Substituenten in dieser Position wäre vor allem zur Erweiterung von Untersuchungen über die Stabilität der Isochinuclidincarbinolbasen von großem Interesse.

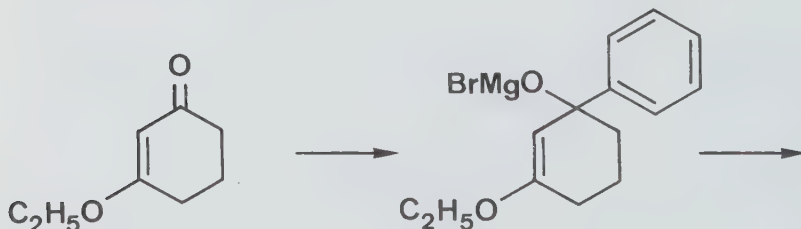
Daher wird in den folgenden Abschnitten ein Syntheseweg für Isochinuclidine besprochen werden, der es gestattet, variable Substituenten in die Position 4 einzuführen. Wenn auch dieser Weg am Beispiel 4-phenylsubstituierter Derivate besprochen wird, so geschieht dies deshalb, um die Geschlossenheit der Arbeit zu wahren.

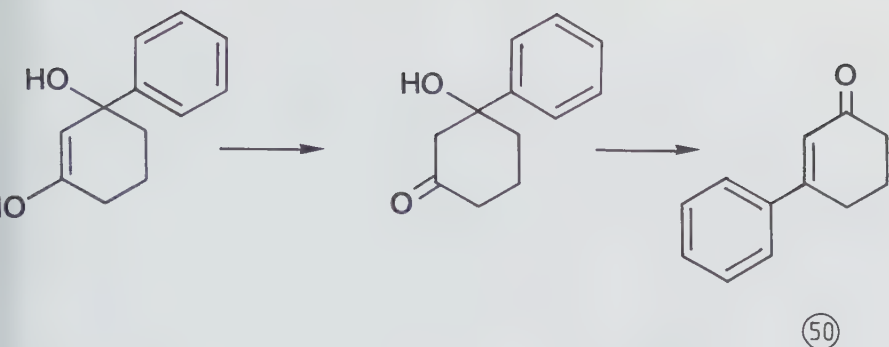
3.5.1. Darstellung von 3-Oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonitril (51)

Als geeignete Vorstufe zur Darstellung 4-phenylsubstituierter Isochinuclidone-(3) wurde das Nitril (51) angesehen, das nach einem von TAKEDA³¹⁾ vorgeschlagenen Weg synthetisiert wurde:



Ausgangsverbindung war das 3-Ethoxy-2-cyclohexenon-(1), welches mit Phenylmagnesiumbromid in THF umgesetzt wurde und nach Hydrolyse mit verdünnter Schwefelsäure 3-Phenyl-2-cyclohexenon-(1) ((50)) in guter Ausbeute lieferte:

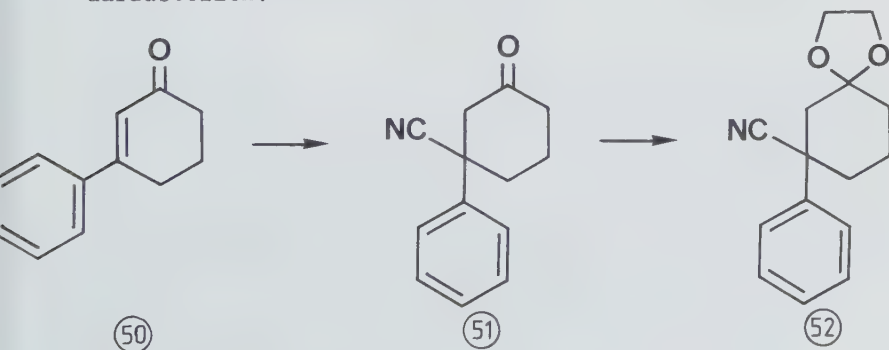




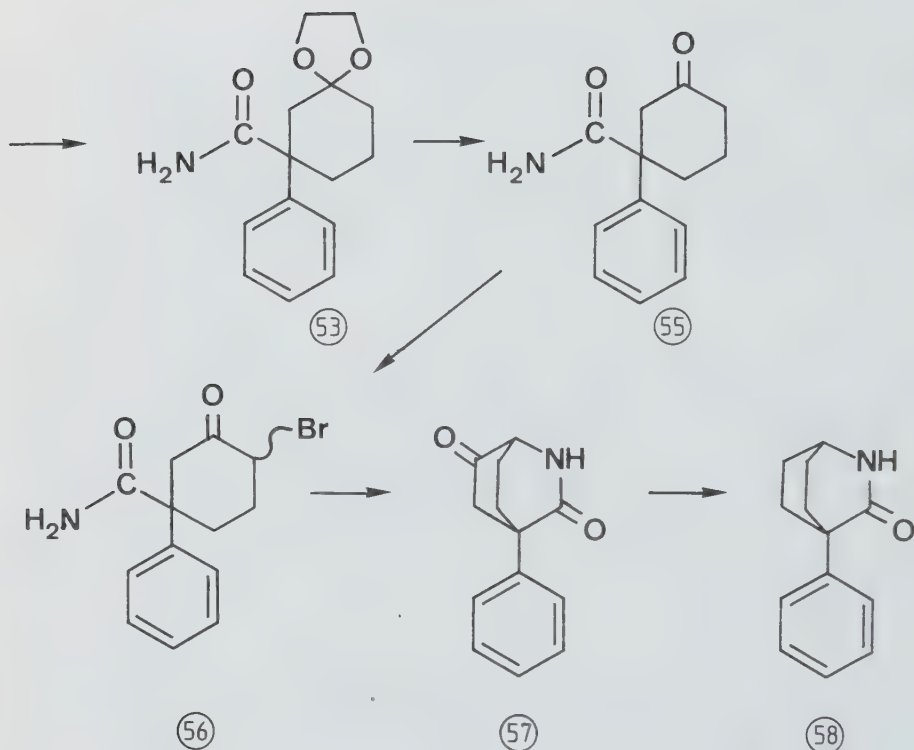
Da die Einführung des Cyanidrests in die Position 3 des Enons (50) durch Addition von HCN in Ethanol wegen der Bildung dimerer Nebenprodukte Schwierigkeiten bereitete, wurde das Nitril nach einem von NAGATA¹³⁹⁾ vorgeschlagenen Weg dargestellt. Die Verwendung von KCN in Anwesenheit von Trimethylamin·HCl und DMF lieferte das Nitril (51) nach Aufarbeitung in guter Ausbeute.

3.5.2. Darstellung von 4-Phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octanon-(3) (58)

Ausgehend vom Nitril (51) gelang es, das Lactam (58) in 6 Stufen darzustellen:



139) W.NAGATA, S.HIRAI, H.ITAZAKI und K.TAKEDA, J.Org.Chem. 26, 2413 (1961)

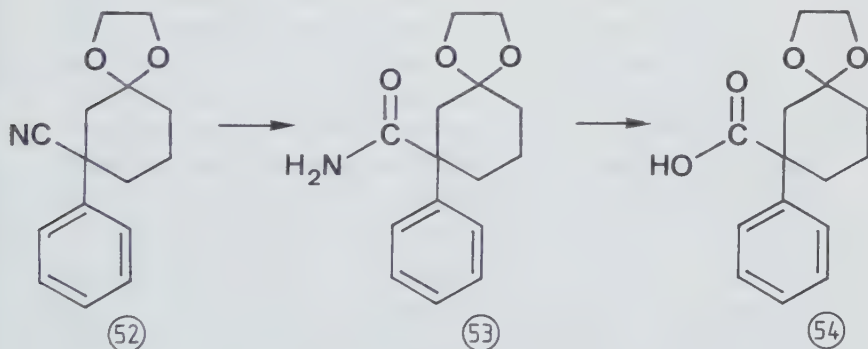


3.5.2.1. Darstellung von 7-Phenyl-1,4-dioxaspiro-[4.5]decan-7-carbonitril (52)

Zunächst wurde versucht, das Ketal (52) durch Erhitzen von (51) mit Ethylenglykol in benzolischer Lösung mit Phosphorsäure als Katalysator am Wasserabscheider darzustellen. Obwohl sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden hatte, konnte bei der Aufarbeitung nur Ausgangsketon isoliert werden. Einen Erfolg brachte die Umsetzung mit p-Toluolsulfonsäure. Nach Aufarbeitung wurde das Ketal (52) kristallin erhalten.

3.5.2.2. Darstellung von 7-Phenyl-1,4-dioxaspiro-[4,5]decan-7-carbonsäureamid (53)

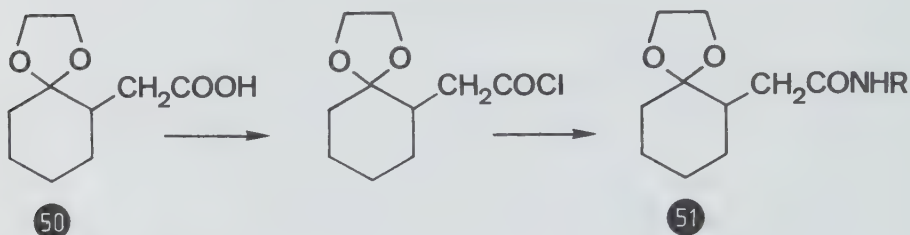
Als geeigneter Zugang zum Amid (53) bot sich zunächst die partielle Hydrolyse von (52) in wäßrig-alkalischem Milieu an. Zu diesem Zweck wurde ein Gemisch dieses Ketals mit KOH in wäßrigem Ethylenglykol am Wasserabscheider erhitzt. Nach Aufarbeitung zeigten GC-Untersuchungen, daß sich im Produkt noch ca. 50 % Nitril befanden. Die Verlängerung der Reaktionsdauer brachte keinen Erfolg, da auch nach dieser Zeit noch nicht alles Nitril hydrolysiert, das Amid (53) aber bereits in beträchtlichem Ausmaß zur Säure weiterverseift worden war. Dies zeigt einmal mehr die außerordentlich große Beständigkeit von Nitrilen in Nachbarschaft von einem quartären Kohlenstoffatom gegenüber nucleophilen Angriffen (vgl. S.20).



Durch säulenchromatographische Reinigung konnte das Amid nach 36 stündiger alkalischer Hydrolyse in Ethylenglykol/Wasser kristallin in 25proz. Ausbeute isoliert werden.

Die Ketalcarbonsäure (54) fällt unter diesen Reaktionsbedingungen in 20proz. Ausbeute kristallin an. Aus dieser wurde, um die Gesamtausbeute an Amid (53) zu steigern, versucht, dieses über das entsprechende Säurechlorid darzustellen.

BERGMANN¹⁴⁰⁾ gelang die Synthese des Amids (51) aus der entsprechenden Carbonsäure (50) mittels Oxalylchlorid unter Erhaltung der Ketalfunktion:



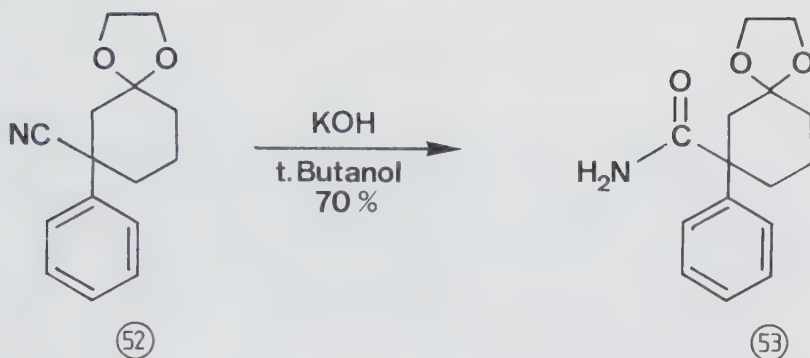
Ein analoger Ansatz führte nach Aufarbeitung zu einem braunen Öl, das sich als Vielkomponentengemisch erwies und die Isolierung des Amids (53) nicht gestattete.

Daher wurde versucht, bei der Hydrolyse des Ketalnitrils Reaktionsbedingungen zu wählen, welche die Weiterreaktion des Amids zur Säure verhinderten. Vor kurzem berichtete HALL¹⁴¹⁾, daß Nitrile, die mit fein verteiltem KOH in tert. Butanol umgesetzt wurden, in durchweg hohen Ausbeuten die entsprechenden Amide lieferten. Die Autoren interpretierten dies mit der Ausfällung der Amidalkalisalze in diesem Reaktionsmilieu, was einen erneuten nucleophilen Angriff verhinderte.

Daher wurde das Ketalnitril (52) mit feinverteilter KOH in tert. Butanol 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung fiel das Ketalamid (53) in 70proz. Ausbeute kristallin an. Die Identität und Reinheit der Substanz wurde durch Vergleich mit authentischem Material gesichert.

¹⁴⁰⁾ E.D.BERGMANN und Y.MIRGON, Tetrahedron 32, 2617 (1976)

¹⁴¹⁾ J.H.HALL und M.GISLER, J.Org.Chém. 41, 3769 (1976)



3.5.2.3. Darstellung von 3-Oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonsäureamid ((55))

Das Ketoamid ((55)) wurde durch 24 stündiges Erhitzen einer Lösung von (53) in Eisessig unter Rückfluß dargestellt. Nach Aufarbeitung verblieb ein farbloses Öl; GC-Untersuchungen zeigten, daß 2 Produkte zu gleichen Teilen entstanden waren. Da weder eine fraktionierte Kristallisation noch eine Kugelrohrdestillation zur Isolierung des Ketoamids führte, wurde eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt. Die erste Fraktion wurde nach Aufarbeitung kristallin erhalten.

Das IR-Spektrum (Abb.23) zeigt außer zwei Absorptionen bei 3260 und 3390 cm^{-1} , die assoziierten NH-Valenzschwingungen zugeordnet werden, eine scharfe Bande bei 1670 cm^{-1} mit Schulter bei 1720 cm^{-1} , die mit Carbonylvalenzschwingungen primärer Amide und cyclischer Ketone vereinbar ist.

Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb.24) zeigt unter anderem zwei verbreiterte Singuletts bei 6,06 und 8 ppm, die mit D_2O austauschbar sind und den Amidprotonen von ((55)) zugeordnet werden; die Aufspaltung in 2 Signale kommt von einer Rotationsbehinderung der Amidprotonen um die C-N-Achse infolge des

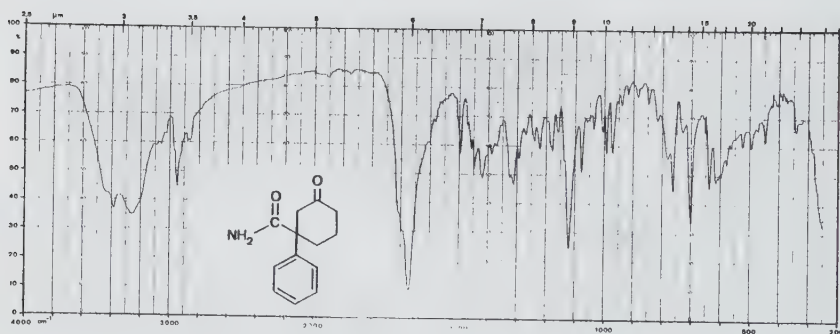


Abb.23: IR-Spektrum von (55) (KBr)

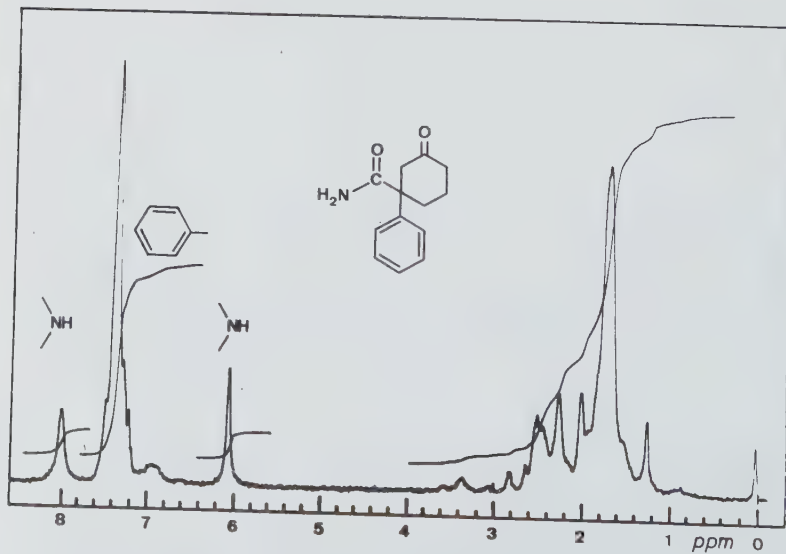
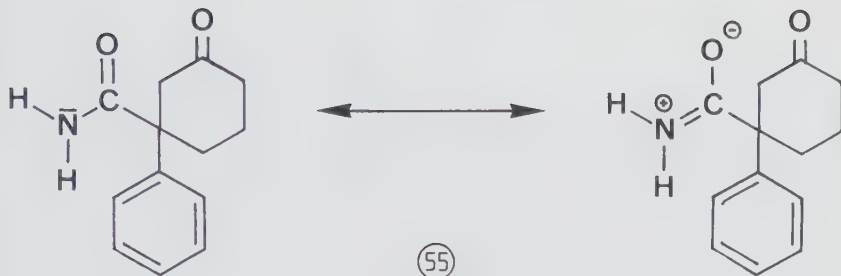


Abb.24: ^1H -NMR-Spektrum von (55) (DMSO_{d6})



partiellen Doppelbindungscharakters in DMSO_{d6}^{142}).

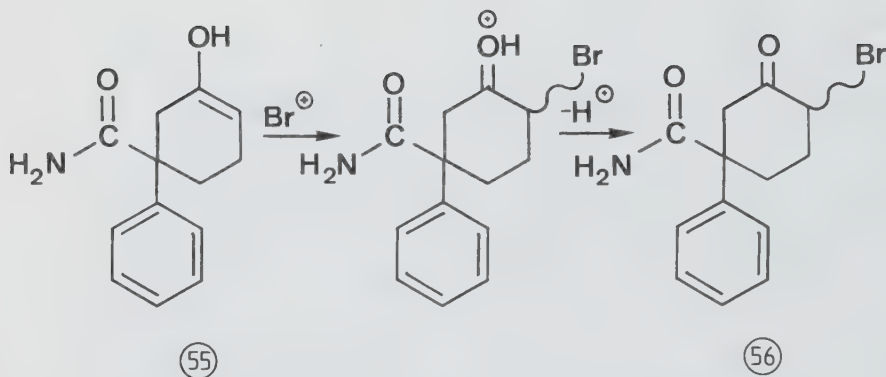
Die Strukturaufklärung der anderen Komponente des bei der Aufarbeitung nach saurer Hydrolyse entstehenden Gemischs wird im Anhang (s.S.128) besprochen werden.

3.5.2.4. Darstellung von 4-Brom-3-oxo-1-phenyl-cyclohexan-carbonsäureamid (56)

Die Bromierung des Ketoamids (55) wurde mit Brom in Eisessig durchgeführt und liefert nach Aufarbeitung ein kristallines Produkt.

Abgesehen von der relativen Konfiguration (Br cis/trans zur Amidgruppe) kann der elektrophile Angriff am C-2 oder C-4 erfolgen, wobei aus sterischen und elektronischen Gründen letzteres erwartet wird:

¹⁴²⁾ H.GÜNTHER, in: NMR Spektroskopie, S.240, G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1973



Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb.25) gibt Aufschluß über die Orientierung der elektrophilen Substitution. Man erkennt unter anderem ein Multiplett bei 4,43 ppm, das den X-Teil eines ABX-Teilspektrums darstellt und dem Proton am C-4 zugeordnet wird.

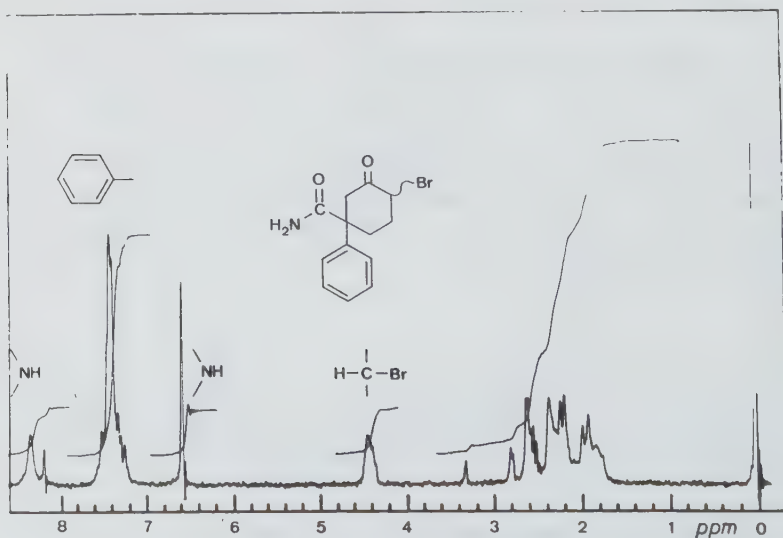


Abb.25: ^1H -NMR-Spektrum von (56) ($\text{DMSO}_{\text{d}6}$)

Alternativ (Br-C-2) müßte ein Singulett beobachtet werden. Die Tatsache, daß in diesem Fall das für X-Teile von ABX-Spektren charakteristische Linienspektrum nicht zu erkennen ist, kann auf das Vorhandensein von Diastereomeren zurückgeführt werden, die auf anderem Weg (DC-Untersuchungen) allerdings als solche nicht erkennbar sind. Die Auftrennung der Amidprotonensignale beruht ebenfalls auf dem bereits erwähnten Effekt der Rotationshemmung um die C-N-Achse.

3.5.2.5. Reaktion des Halogenketoamids (56) mit Natriummethylat

Die Cyclisierung des Amids (56) zu 4-Phenyl-2-azabicyclo-[2.2.2]octandion-(3,6) (57) wurde mit Natriummethylat in Methanol durchgeführt und lieferte nach Aufarbeitung ein kristallines Produkt. Die intramolekulare Substitution des Bromids durch das Anion des Amids verläuft offensichtlich¹⁴³⁾ nach einem S_N2 -Mechanismus, so daß dem Bromketoamid (56) überwiegend trans (Br zu CO-NH₂)-Konfiguration zugeordnet werden muß (vgl. Formelschema S.125):

Das IR-Spektrum (Abb.26) des bicyclischen Ketolactams zeigt neben der für assoziierte NH-Valenzschwingungen typischen Bande bei 3180 cm^{-1} 2 Absorptionen im 6μ -Bereich bei 1675 und 1745 cm^{-1} , die den Carbonylvalenzschwingungen der Keto- und der Lactamgruppe zugeordnet werden.

Das ¹H-NMR-Spektrum (Abb.27) zeigt unter anderem ein Multiplett bei 3,73 ppm, das einem Brückenkopfatom von Isochinolidinen, die eine Carbonylgruppe in Position 6 tragen, zuzuordnen ist.

¹⁴³⁾ G.N.WALKER und D.ALKALAY, J.Org.Chem. 31,1905(1966)

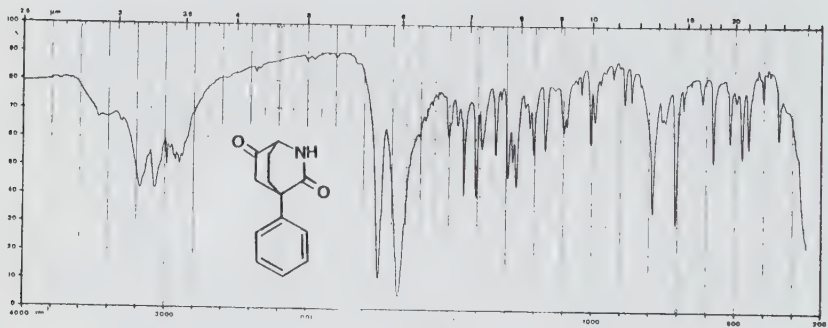


Abb.26: IR-Spektrum von 57 (KBr)

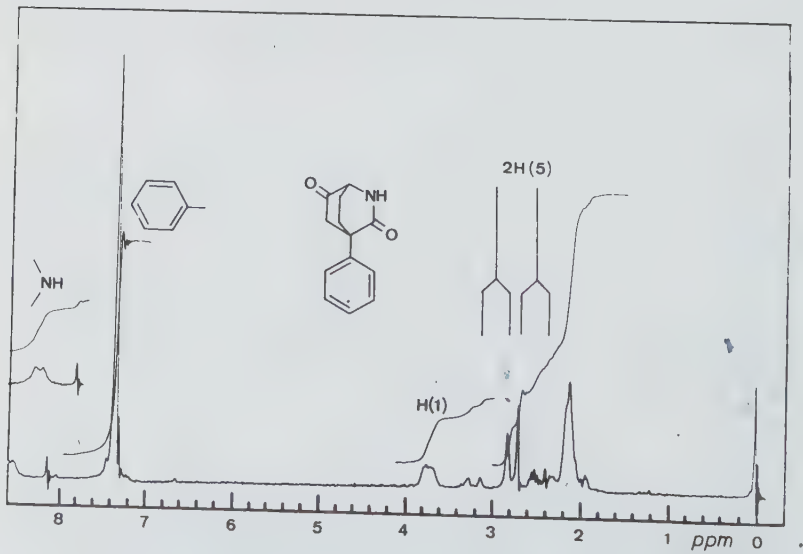
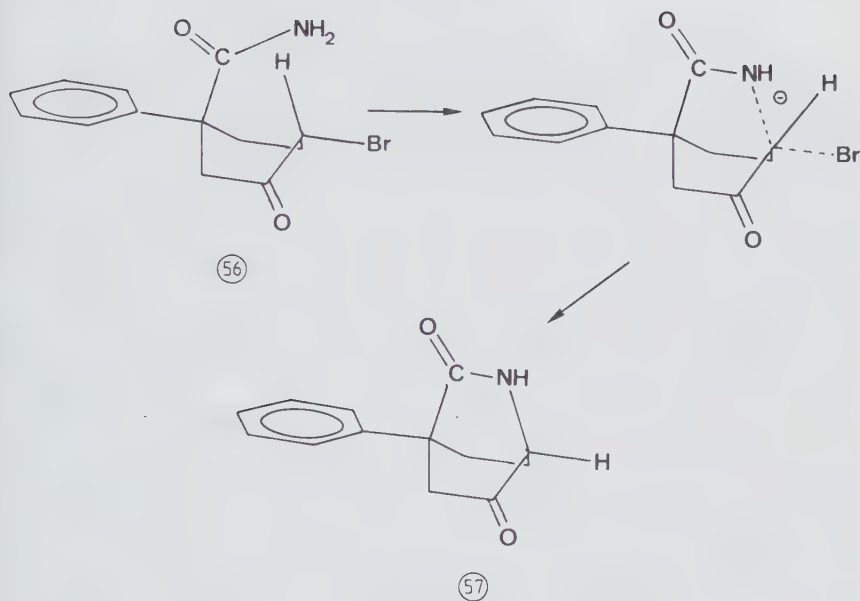
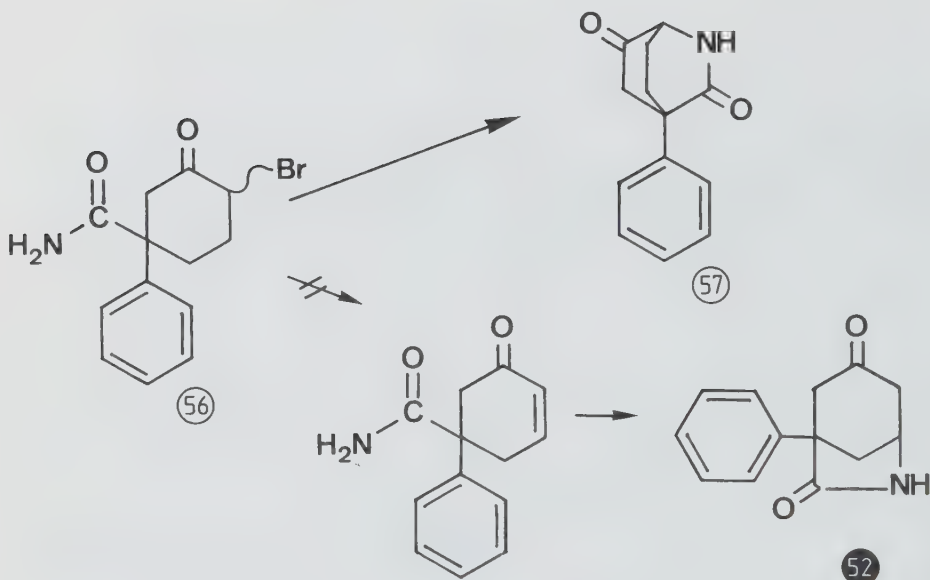


Abb.27: ^1H -NMR-Spektrum von 57 ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$)



Das ^1H -NMR-Spektrum von (57) schließt somit die alternative Cyclisierungsmöglichkeit unter Bildung von 1-Phenyl-6-azabicyclo[3.2.1]octandion-(3,7) (57) aus, das durch eine β -Eliminierung von HBr, gefolgt von einer Addition des Amidstickstoffs an die konjugierte Doppelbindung bewirkt worden wäre¹⁴⁴⁾:

¹⁴⁴⁾ W.L.NELSON und K.F.NELSON, J.Org.Chem. 36, 607 (1971)



3.5.2.6. Darstellung von 4-Phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octanon-(3) (58) durch modifizierte Wolff-Kishner-Reduktion des Ketolactams (57)

Zur Reduktion des Ketolactams (57) wurde die Wolff-Kishner-Reduktion in der Variante nach GRUNDON¹⁴⁵⁾ angewendet, um eine mögliche Hydrolyse der Lactamgruppe zu vermeiden. Nach Aufarbeitung wurde das Lactam (58) kristallin in 50proz. Ausbeute (bez. auf (57) ; 4,3proz. Ausbeute, bez. auf 3-Ethoxy-2-cyclohexanon-(1)) erhalten.

Das IR-Spektrum (Abb.28) zeigt die für N-unsubstituierte, bicyclische 6-Ringlactame typische NH-Valenzschwingung bei

145) M.F.GRUNDON, H.B.HENBEST und M.D.SCOTT, J.Chem.Soc. 1963, 1855

3180 cm^{-1} . Die intensive Bande bei 1670 cm^{-1} ist der Lactam-carbonylvalenzschwingung zuzuordnen.

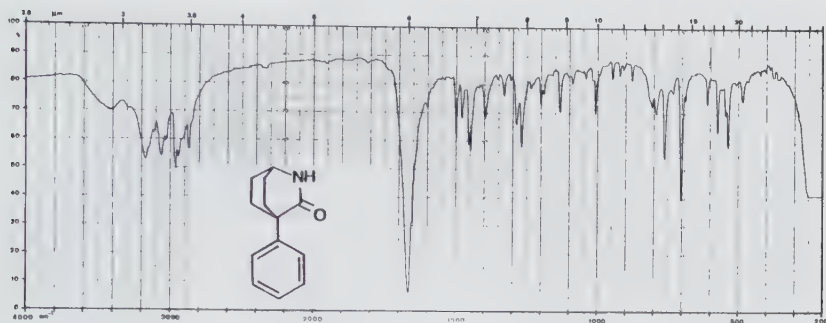


Abb. 28: IR-Spektrum von (58) (KBr)

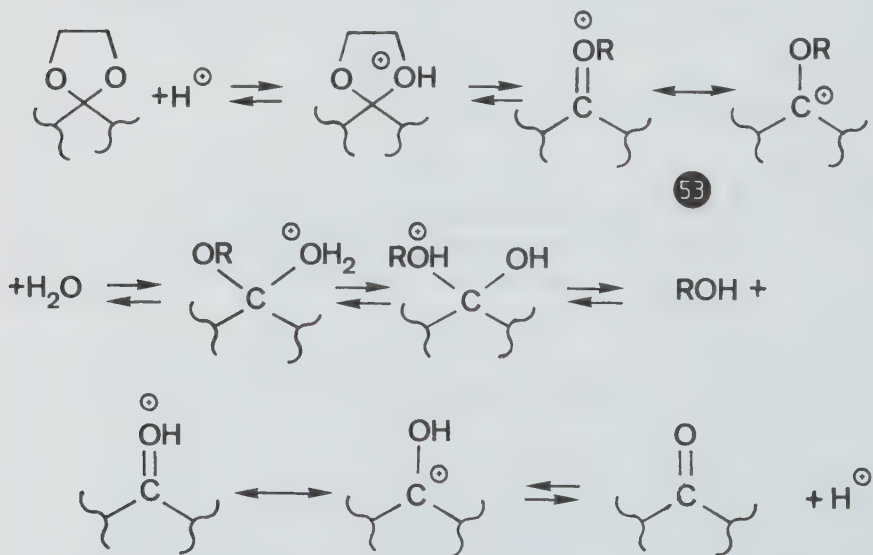
Das ^1H -NMR-Spektrum ist, bedingt durch die schlechte Löslichkeit der Substanz in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln, von schlechter Qualität. Charakteristisch (in DMSO_{d6}) ist außer dem (mit D_2O austauschbaren) Amidproton bei 8,06 ppm das Multiplett des Brückenkopfatoms bei 3,6 ppm.

Mit diesen Ergebnissen werden die Untersuchungen zur Synthese und zu den Eigenschaften 4-phenylsubstituierter Isochi-nuclidine abgeschlossen.

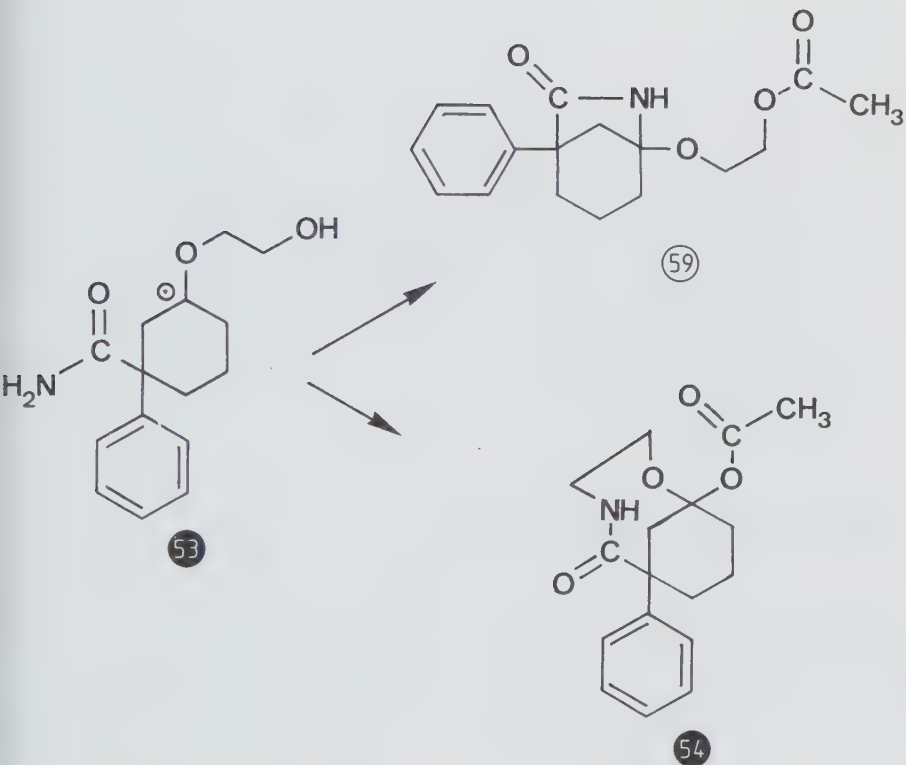
Im folgenden wird noch näher auf die Strukturaufklärung des bei der sauren Hydrolyse des Ketalamids (53) (s.S.119) anfallenden Nebenprodukts eingegangen werden; dies steht zwar in keinem unmittelbaren Zusammenhang mit der behandelten Proble-matik, zeigt aber ebenfalls die Bedeutung von raumerfüllen-den Substituenten am Brückenkopf für die Stabilität hetero-cyclischer Systeme.

4. Anhang: Strukturaufklärung von Essigsäure-2-(7-oxo-1-phenyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-5-yloxy)-ethyl-ester (59)

Wie schon erwähnt (s.S.119), fielen bei der sauren Hydrolyse des Ketalamids (53) 2 Hauptprodukte an, die säulenchromatographisch getrennt werden konnten; die erste Fraktion, die hierbei eluiert wurde, erwies sich als das gewünschte Ketoamid (55). Die zweite Fraktion kristallisierte nach Abziehen des Lösungsmittels ebenfalls spontan. Zum besseren Verständnis der Nebenreaktion sei an dieser Stelle der Mechanismus der sauren Ketalhydrolyse diskutiert:



Das intermediär auftretende Carbenium-Oxoniumion (53) kann nun formal in essigsäurem Milieu 2 Sekundärreaktionen eingehen, wobei im ersten Fall ein 5-Ring-, im zweiten ein 8-Ringlactam entstünde :



In beiden Fällen können die noch vorhandenen Alkoholgruppen mit überschüssiger Essigsäure verestert werden. Die Struktur der isolierten zweiten Fraktion, deren Elementaranalyse mit den beiden Strukturen vereinbar ist, soll im folgenden mit spektroskopischen und chemischen Methoden aufgeklärt werden.

Das IR-Spektrum (Abb.29) zeigt neben einer Absorption bei 3180 cm^{-1} , die der NH-Valenzschwingung eines Lactams zugeordnet wird, im 6μ -Bereich 2 charakteristische Banden bei 1690 und 1740 cm^{-1} , die mit einer Ester- und Lactamcarbonyl-

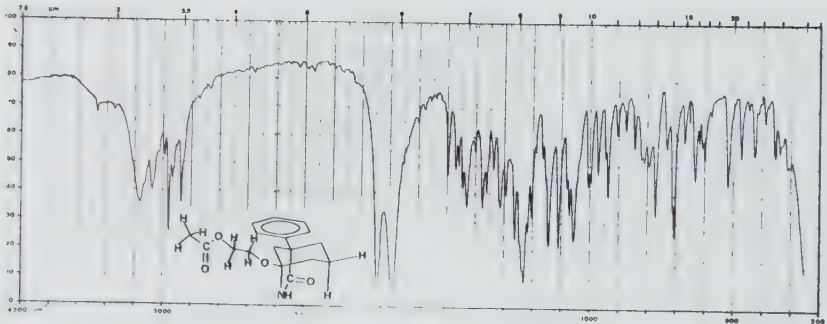


Abb.29: IR-Spektrum von (59) (KBr)

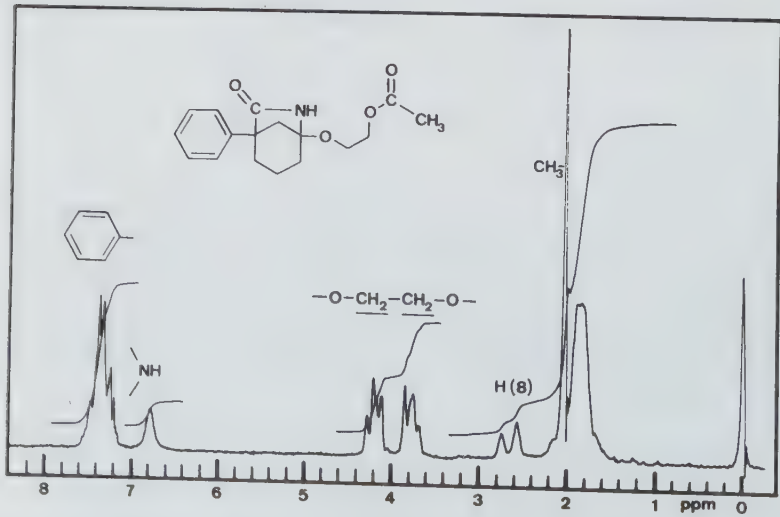


Abb.30: ^1H -NMR-Spektrum von (59) (CDCl_3)

schwingung vereinbar sind. Diese Daten lassen sich nur mit der Struktur von (59) in Einklang bringen, da die Carbonylvalenzschwingungen von 8-Ringlactamen im Bereich zwischen 1630 und 1680 cm^{-1} erscheinen müßten, während analoge Schwingungen von 5-Ringlactamen im Bereich von 1690 cm^{-1} zu erwarten sind¹⁴⁶⁾.

Einen weiteren Hinweis gibt das ^1H -NMR-Spektrum (Abb.30). Neben dem verbreiterten Singulett bei 6,8 ppm, das dem (mit D_2O austauschbaren) NH-Proton zugeordnet wird und dem für Methylprotonen von Acetylgruppen typischen Singulett bei 2,03 ppm erscheinen 2 Signale, die den Methylenprotonen der Ethylenoxygruppierung am C-5 von (59) zugeordnet werden. Das Dublett bei 2,7 ppm ($J = 12 \text{ Hz}$) erscheint für das exo-Proton am C-8, welches durch Anisotropie der Carbonylgruppe paramagnetisch verschoben wird.

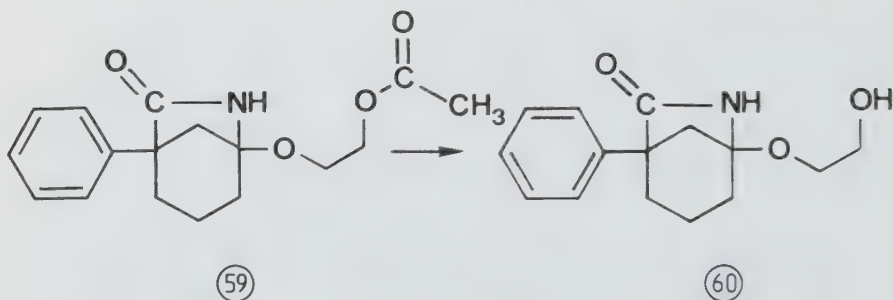
Diese Interpretation kann nur mit der Struktur von (59) vereinbart werden, da die Methylengruppen der Ethoxygruppe im Fall (60) nicht mehr drehbar wären und daher ein Spektrum höherer Ordnung lieferten.

Im folgenden Abschnitt soll nun die Richtigkeit dieser Überlegungen durch chemische Abbaureaktionen gesichert werden.

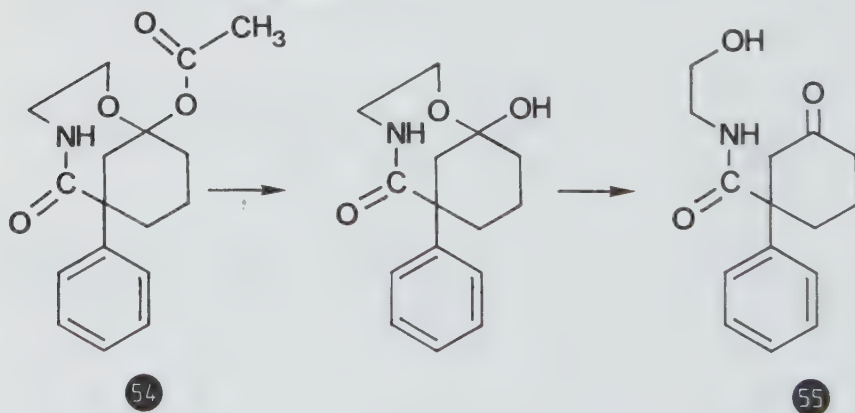
4.1. Darstellung von 5-(2-Hydroxyethoxy)-1-phenyl-6-azabicyclo[3.2.1]octanon-(7) (60)

Zunächst wurde die Estergruppe des Lactams (59) mit der stöchiometrischen Menge ethanolischer Kalilauge hydrolysiert:

146) D.DOLPHIN und A.E.WICK, in: Tabulation of Infrared Spectral Data, S.278, Wiley Interscience, New York 1977



59 würde auf die gleiche Weise zu einem Halbacetal weiterreagieren, das sich unter Aufarbeitungsbedingungen sofort in das Keton 55 umlagern würde:



Als Produkt wurde eine kristalline Substanz isoliert.

Das IR-Spektrum (Abb.31) zeigt neben der für NH- und OH-Valenzschwingungen typischen Absorptionen bei 3200 und 3390 cm^{-1} als einzige Bande im 6μ -Bereich eine Absorption bei 1685 cm^{-1} , die einer Lactamcarbonylschwingung zuzuordnen ist.

Im ^1H -NMR-Spektrum (Abb.32) erkennt man unter anderem die verbreiterten Singulett der Lactam- und Hydroxyprotonen bei 3,3 und 6,7 ppm (beide mit D_2O austauschbar) sowie das

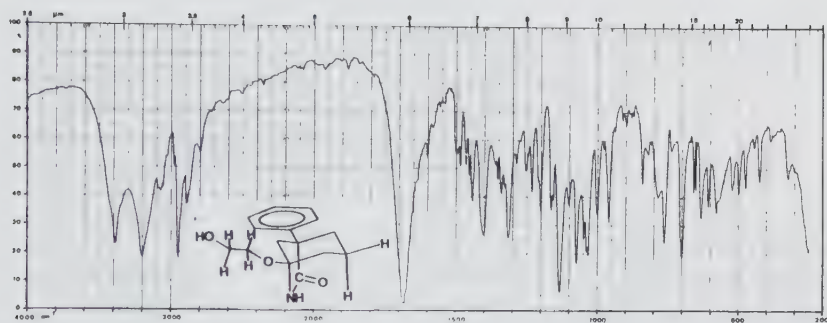


Abb.31: IR-Spektrum von (60) (KBr)

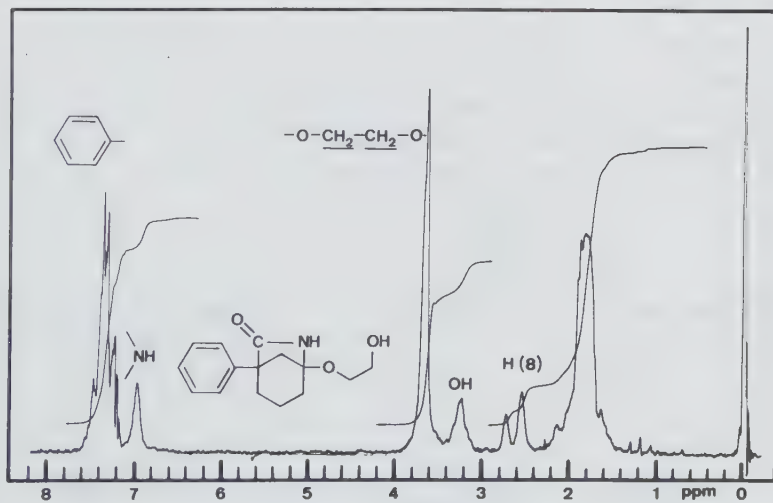


Abb.32: ^1H -NMR-Spektrum von (60) (CDCl_3)

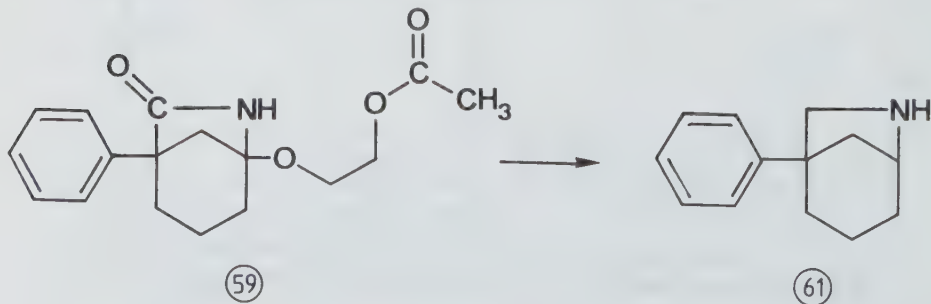
Signal der Methylenprotonen der Hydroxyethoxygruppe bei 3,7 ppm. Das exo-Proton am C-8 erscheint wieder als Dublett ($J = 12$ Hz) aus den bereits im vorigen Abschnitt genannten Gründen. Die Spektren sind nur mit dem Produkt (60) der alkalischen Hydrolyse von (59) vereinbar.

4.2. Darstellung von 1-Phenyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan (61)

Weiterhin wurde die Struktur von (59) durch Umsetzung mit LiAlH_4 ermittelt. Die Aufarbeitung lieferte ein gelbes Öl, das wegen der geringen Substanzmenge, die zur Verfügung stand, nicht gereinigt wurde.

Das Rohprodukt zeigt im IR-Spektrum durch das Fehlen jeglicher Absorption im 6μ -Bereich, daß sowohl die Lactamcarboxylgruppe hydriert wie auch die Estergruppe hydrogenolytisch gespalten wurde.

Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 33) läßt neben dem verbreiterten Signal bei 3,6 ppm, das dem Proton am C-5 zugeordnet wird, ein AB-Quartett bei 3,11 bzw. 3,39 ppm mit der typischen Kopplungskonstante geminaler Protonen von 10 Hz erkennen, welches für die Methylenprotonen am C-7 erscheint.



Interessant wäre nun die selektive Hydrierung von Lactam- und Estergruppe unter Erhaltung der N.O.-Acetalfunktion und die saure Hydrolyse derselben zum α -Carbinolamin (64).

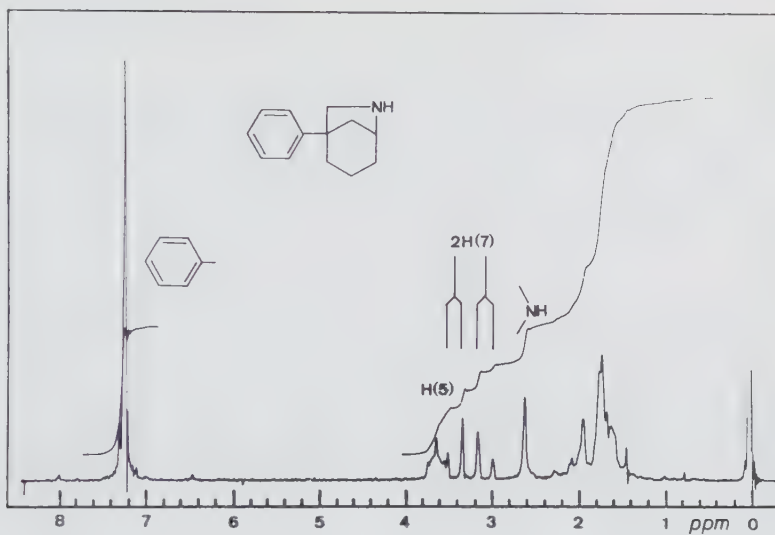
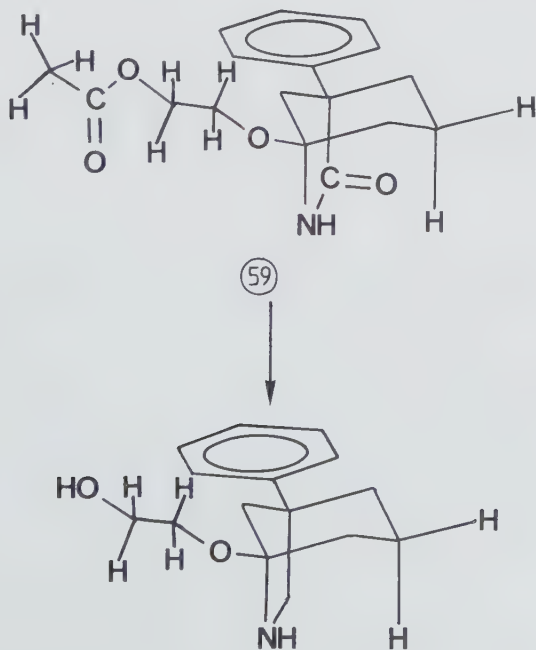
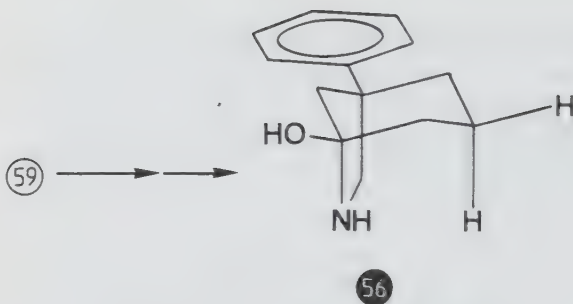


Abb. 33: ^1H -NMR-Spektrum von (61) (Rohprodukt in CDCl_3)





Auf diese Untersuchungen wird im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen. Die Beschäftigung mit bicyclischen Aminen dieses Typs soll jedoch zu einem späteren Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, verschiedene Synthesen für potentielle Präkursoren von partiellen Morphinantagonisten des Isochinuclidintyps auszuarbeiten, die Frage nach der Stabilität von Carbinolbasen solcher Verbindungen zu beantworten und deren eventuelle Folgereaktionen aufzuklären.

Ausgangsverbindung zur Darstellung 4-phenylsubstituierter Isochinuclidone-(3) war 1,5-Dichlorpentanon-(3) (①). Ketalisierung, Dialkylierung mit Phenylacetonitril, Ketal- und Nitrilhydrolyse führten zur 1-Phenyl-4-oxocyclohexancarbonsäure (⑦) (s.S.19), die nach Veresterung und reduktiver Aminierung 2-Methyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octanon-(3) (⑨) und sein N-Benzylanaloges (⑬) lieferte (s.S.26). Deren Reduktion erbrachte die bicyclischen Amine 2-Methyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan (⑩) und 2-Benzyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan (⑭).

4-Benzylaminomethyl-4-phenylcyclohexanon (②②), welches sich in 7 Stufen darstellen ließ, lag, wie spektroskopische und chemische Untersuchungen ergaben, ausschließlich in der Aminoketonform vor. Eine intramolekulare Wechselwirkung mit dem tautomeren 2-Benzyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octanol-(1) (②③) konnte nicht beobachtet werden (s.Kap.3.2.1.5., S.34ff.).

Erfolglos blieben Versuche, 2-Benzyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan (⑭) durch intramolekulare Amins substitution eines sekundären Alkylhalogenids darzustellen (s.S.47). Weiterhin wurde die vergebliche Anstrengung unternommen, einen Aminoalkohol über den entsprechenden p-Toluolsulfonsäure-ester durch intramolekulare Amins substitution zu 2,2-Dibenzyl-4-phenyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]octan-perchlorat (③①) umzusetzen (s.S.53f.). Für das Mißlingen beider Reaktionen werden ungünstige konfigurative Voraussetzungen verantwortlich gemacht.

Die Darstellung 3,4-diphenylsubstituierter Isochinuclidine, welche bisher noch nicht beschrieben wurden, gelang durch eine neue Cyclisierungsreaktion geeigneter, basisch alkylierter Cyclohexylphenylketone (s.Kap.3.3.9, S.73ff.). Ausgangsverbindung war γ -Benzoyl- γ -phenyl-pimelinsäuredinitril ((31)), welches nach Pinner-Reaktion und Dickmann-Ringschluß in das 4-Benzoyl-4-phenyl-cyclohexanon ((36)) übergeführt wird (s.S.63). (4-Benzylamino-1-phenyl-cyclohexyl)-phenylketon ((42)), welches aus dem Diketon (36) in 5 Reaktionsschritten dargestellt wird (s.S.71), zeigte keine Amin-Carbonylwechselwirkung. Eine regioselektive reduktive Aminierung von (36) führte intermediär zu den entsprechenden Aminoketonen, deren cis-Isomere unter den Reaktionsbedingungen die Isochinuclidine 3,4-Diphenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan ((44)), 2-Methyl-3,4-diphenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan ((45)), sowie das N-Benzylanaloge (43) lieferten (s.S.73ff.).

Zur Untersuchung der Stabilität heterocyclischer Basen vom Isochinuclidintyp wurden folgende Umsetzungen durchgeführt: Die Reaktionen der Lactame (9) und (13) mit Phenyllithium führten zu den entsprechenden α -Carbinolaminen, die in einer spontanen Folgereaktion zu den Aminoketonen (46) und (42) weiterreagierten (s.S.90ff.).

Im Gegensatz zu den tertiären Aminen (43) und (45), die mit Quecksilber(II)-acetat nur exocyclisch dehydriert werden konnten (s.S.99) und dem sekundären Amin (44), bei dem unter solchen Bedingungen keine Oxidation beobachtet wurde (s.S.101), lieferten die Amine (10) und (14) die entsprechenden Imoniumsalze 2-Methyl-4-phenyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]oct-2-en-perchlorat ((11)) und 2-Benzyl-4-phenyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]oct-2-en-perchlorat ((15)) (s.S.103ff.).

Die Alkalisierung letzterer führte zu den entsprechenden α -Carbinolaminen vom Typ A (vgl.S.80); diese reagierten nicht durch Prototropie zu den entsprechenden Aminoaldehyden weiter (s.S.106ff.).

Schließlich wurde ein Syntheseweg durchgeführt, der das 4-Phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octanon-(3) ((58)) liefert (s. S.111ff.).

Ausgehend vom 3-Phenyl-2-cyclohexenon-(1) ((50))(s.S.114) wird die Darstellung von (58) durch HCN-Addition, Ketalisierung, partielle Nitrilhydrolyse, Deketalisierung, Halogenierung und intramolekulare Aminierung zum 4-Phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octandion-(2,7) ((57)) und nachfolgende Wolff-Kishner-Reduktion beschrieben (s.S.123ff.).

Im Anhang wird die Strukturaufklärung des bei der sauren Ketalhydrolyse von 7-Phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decarbonsäureamid ((53)) entstehenden Nebenprodukts (s.S.119) durch spektroskopische und chemische Methoden beschrieben (s. S.128ff.).

6. Experimenteller Teil

6.1. Allgemeine Hinweise

Schmelzpunkte:

Kofler Heiztischmikroskop der Firma Reichert (Wien)
(Alle Werte sind unkorrigiert)

IR-Spektren:

Perkin-Elmer Spektrophotometer Mod. 125

Beckman Spektrophotometer IR 33

Beckman Spektrophotometer IR 4240

¹H-NMR-Spektren:

Varian Kernresonanzspektrometer T 60 (60 MHz)

Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS)

Chemische Verschiebung in δ (ppm); $\delta_{\text{TMS}} = 0,0$ (ppm)

Die Ziffer hinter der Protonenmenge gibt die Position der H-Atome am entsprechenden Atom des Gerüsts an.

Gaschromatogramme:

Beckman Gaschromatograph GC-M 1240

Elementaranalysen:

Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg

6.2. Beschreibung der Versuche

1,5-Dichlorpentanon-(3) (①)

50 g (0,394 mol) 3-Chlorpropionsäurechlorid werden langsam zu einer gekühlten (0°C) Suspension von wasserfreiem AlCl_3 (73,5 g; 0,551 mol) in wasserfreiem Methylenchlorid getropft. Ethylen (getrocknet über Kaliumhydroxid und entwässertem Calciumsulfat) wird eingeleitet und die Reaktionsmischung langsam auf 20°C erwärmt. Nach 3 h wird die Gaseinleitung unterbrochen und der gebildete Komplex in einer Methylenchlorid/Salzsäure-Mischung (50 ml 30proz. Salzsäure; 200 ml Wasser; 50 ml Methylenchlorid) hydrolysiert, wobei die Reaktionstemperatur 20°C nicht überschreiten darf. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein schwarzes Öl, das als Rohprodukt weiterverarbeitet wird. Dreimaliges Destillieren im Kugelrohr führt zu analysenreinem Produkt.

Rohausbeute: 56,8 g (93 %)

Sdp. 70-71°C/0,2 Torr (Lit.⁵³⁾ 65-70,5°C/0,2 Torr)

Elementaranalyse: $\text{C}_5\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}$ (155,02)

Ber.: C 38,73 H 5,20

Gef.: C 37,84 H 5,18

IR (Film): 1715 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,93$ (t, $\underline{J} = 6$ Hz; 4H; 2 $\text{CH}_2\text{-CO}$), $3,76$ (t, $\underline{J} = 6$ Hz; 4H, 2 $\text{CH}_2\text{-Cl}$)

2,2-Bis- β -chlorethyl-1,3-dioxolan (②)

15,5 g (0,1 mol) ① werden zusammen mit 5,5 g (0,12 mol) Ethylenglykol und 50 mg p-Toluolsulfonsäure in 15 ml Methylenchlorid 24 h am Wasserabscheider erhitzt. Es wird abgekühlt und mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen. Nach

Trocknung über Na_2SO_4 und Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein schwarzes Öl; dieses wird in Ether aufgenommen und mit konz. wäßriger Natriumpyrosulfitlösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet; nach Abziehen des Ethers wird das Rohprodukt destilliert.

Ausbeute: 10,96 g (55 %)

Sdp. $64^\circ\text{C}/0,05$ Torr

Schmp. 24°C

Elementaranalyse: $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_2$ (199,08)

Ber.: C 42,23 H 6,08 Cl 35,61

Gef.: C 42,51 H 6,10 Cl 35,34

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 2,13$ (t, $\underline{\text{J}} = 8$ Hz; 4H, 2 $\text{CH}_2\text{-C}$), 3,5 (t, $\underline{\text{J}} = 8$ Hz; 4H, 2 $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 3,90 (s; 4H, $\text{O-}\underline{\text{CH}_2}\text{-}\underline{\text{CH}_2}\text{-O}$)

8-Phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril (3)

4,4 g (0,022 mol) (2) werden zusammen mit 2,5 g (0,022 mol) Phenylacetonitril in 30 ml wasserfreiem DMSO gelöst. Zu dieser Lösung werden 1,8 g (0,046 mol) Natriumamid in 20 ml wasserfreiem DMSO langsam unter Rühren zugetropft, wobei darauf geachtet wird, daß die Reaktionsmischung eine Temperatur von 50°C nicht überschreitet. Bei dieser Temperatur wird noch 1 h gerührt. Anschließend wird das Gemisch auf 200 ml Eis/Wasser gegossen und die entstandene Suspension mit 200 ml Methylenchlorid in 3 Portionen ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein rotes Öl, das auf Zugabe von Ethanol spontan kristallisiert.

Ausbeute: 5.13 g (96 %)

Schmp. 124°C (aus Ethanol; Lit.⁴⁹⁾ 123,5- 125°C)

Elementaranalyse: $C_{15}H_{17}NO_2$ (243,3)

Ber.: C 74,05 H 7,05 N 5,75

Gef.: C 73,82 H 7,06 N 5,80

IR (KBr): 2220 cm^{-1} ($C\equiv N$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3,97$ (s, breit; 4H, $O-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}-O$)

4-Oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonitril (④)

2,43 g (10 mmol) ③ werden in 50 ml Eisessig gelöst und 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit 5proz. NaHCO_3 -Lösung und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Chloroforms verbleibt ein gelbes Öl, das auf Zugabe von Essigester kristallisiert.

Ausbeute: 1,8 g (90,4 %)

Schmp. 118°C (aus Essigester; Lit.⁴⁹) $114,5-115^\circ\text{C}$)

Elementaranalyse: $C_{13}H_{13}NO$ (199,25)

Ber.: C 78,36 H 6,58 N 7,03

Gef.: C 78,37 H 6,64 N 7,07

IR (KBr): 2240 ($C\equiv N$), 1715 cm^{-1} ($C=O$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2-3,3$ (m; 8H)

4-Oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonsäuremethylester (⑤)

a) aus ④

1 g (5 mmol) ④ werden in 10 ml wasserfreiem Methanol gelöst und unter Sättigung mit Chlorwasserstoffgas 4 Tage lang unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Ether aufgenommen und mit 50 ml Wasser in 4 Portionen ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein gelbes Öl, welches im Tiefkühlschrank langsam kristallisiert.

Ausbeute: 115 mg (10 %)

Schmp. 70°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (232,28)

Ber.: C 72,39 H 6,95

Gef.: C 72,38 H 6,86

IR (KBr): 1730 (Ester-C=O), 1710 cm^{-1} (Keton-C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3,3$ (s; 3H, $\text{CO}_2\text{-CH}_3$)

b) aus ⑦

4 g (18,3 mmol) ⑦ werden zusammen mit 0,6 g Natriumhydroxid in einem Gemisch aus 16 ml Ethanol und 16 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid gelöst und unter Rühren leicht erwärmt. Nach 10 min werden 4,6 g Methyljodid zugegeben. Die Mischung wird 2 h bei 50°C gehalten. Danach wird auf Eis/Wasser gegossen und mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleiben weiße Kristalle, die aus Ethanol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 4,25 g (quantitativ)

Die Identität der Produkte nach a) und b) ist durch die Identität ihrer IR-Spektren gesichert.

8-Phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure (⑥)

Eine Mischung von 1,2 g (5 mmol) ③, 1,2 g Kaliumhydroxid, 30 ml Ethylenglykol und 30 ml Wasser wird 48 h lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 30 ml Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird mit verd. Essigsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein farbloses Öl, das im Kühlschrank kristallisiert.

Ausbeute: 1 g (77 %)

Schmp. 140°C (aus Ethanol; Lit.³⁰⁾ $142\text{-}144^{\circ}\text{C}$)

Elementaranalyse: $C_{15}H_{18}O_4$ (262,31)

Ber.: C 68,69 H 6,92

Gef.: C 68,78 H 6,72

IR (KBr): 1720 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3,93$ (s, breit; 4H, $O-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}-O$)

4-Oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonsäure (⑦)

2,6 g (0,01 mol) ⑥ werden in 40 ml Eisessig gelöst und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der ölige Rückstand in Ether aufgenommen. Nach Ausschütteln mit 5proz. NaHCO_3 -Lösung wird die wäßrige Phase abgetrennt, mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein Öl, das nach Anreiben kristallisiert.

Ausbeute: 2 g (91,7 %)

Schmp. 118°C (aus Ethanol; Lit.⁴⁸) 121°C)

Elementaranalyse: $C_{13}H_{14}O_3$ (218,25)

Ber.: C 71,54 H 6,47

Gef.: C 71,79 H 6,44

IR (KBr): 1710 cm^{-1} (Säure- und Ester-C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2-3$ (m; 8H)

4-Methylamino-1-phenyl-cyclohexancarbonsäuremethylester (⑧)

Eine Mischung aus 2,9 g (12,5 mmol) ⑤, 0,4 g PtO_2 und 2,5 ml Methylaminlösung (40proz., wäßrig) in 200 ml Methanol wird bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel abgezogen. Der ölige Rückstand wird mit Ether aufgenommen und

mit 10proz. Salzsäure ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit konz. Ammoniak alkalisiert. Nach Ausschütteln mit Ether, Abtrennen der organischen Phase und Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen; zurück bleibt ein farbloses Öl.

Ausbeute: 2,7 g (87,6 %)

Sdp. $160^\circ\text{C}/0,5$ Torr

^1H -NMR-Spektrum: (s.S.25)

(trans-4-Methylamino-1-phenyl)-cyclohexancarbonsäure-methylester (⑧-cis)

2 g ⑧ (Isomerengemisch) werden in 10 ml Ethanol aufgenommen und mit ethanolischer Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Über Nacht kristallisiert ⑧-cis·HCl im Tiefkühlschrank aus; die Kristalle werden in Ethanol/Wasser (1:4) suspendiert; nach dem Alkalisieren der wäßrigen Phase mit konz. Ammoniak wird mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt reines ⑧-cis als farbloses Öl.

Ausbeute: 1,18 g (58,6 %, bez. auf ⑧-cis/trans; 51,6 %, bez. auf ⑤)

Elementaranalyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (247,34)

Ber.: C 72,84 H 8,56 N 5,66

Gef.: C 72,56 H 8,70 N 5,50

IR (KBr): 1730 cm^{-1} (C=O)

^1H -NMR-Spektrum: s.S.25

4-Benzylamino-1-phenyl-cyclohexancarbonsäuremethylester
(12)

3 g (12,9 mmol) (5) werden mit 1,52 g Benzylamin auf die gleiche Weise, wie für die Darstellung von (8) beschrieben, umgesetzt. Als Produkt wird ein farbloses Öl erhalten, welches als Rohprodukt $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht wird. Ohne vorherige Reinigung wird das Isomerengemisch direkt zur Cyclisierung eingesetzt.

Rohausbeute: 3,45 g (82,7 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3,56 und 3,63 (s; 3H, $\text{CO}_2\text{-CH}_3$)

2-Methyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octanon-(3) (9)

900 mg (3,6 mmol) (8)-cis werden zusammen mit 90 mg Natrium (3,9 mg-Atome) in 3 ml wasserfreiem Methanol gelöst und 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand in Wasser und Essigester aufgenommen; die organische Phase wird mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Einengen der Lösung fallen im Kühlschrank feine Kristalle aus.

Ausbeute: 700 mg (90 %)

Schmp. 155°C (aus Essigester; Lit.³⁴) $157\text{-}159^\circ\text{C}$)

Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$ (215,3)

Ber.: C 78,10 H 7,96 N 6,50

Gef.: C 78,35 H 8,10 N 6,74

IR (KBr): 1650 cm^{-1} (C=O), (CCl_4): 1670 cm^{-1} (C=O), (Iso-octan): 1685 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 3,6 (m; 1H, 1)

2-Benzyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octanon-(3) (⑬)

1,5 g (4,63 mmol) (⑫) werden analog der Darstellung von (⑨) umgesetzt.

Ausbeute: 540 mg (40 %)

Schmp. 121°C (aus Essigester)

Elementaranalyse: $C_{20}H_{21}NO$ (291,4)

Ber.: C 82,44 H 7,27 N 4,80

Gef.: C 82,55 H 7,37 N 4,89

IR (KBr): 1650 cm^{-1} (C=O), (CCl_4) : 1670 cm^{-1} (C=O), (Isoctan):
 1680 cm^{-1} (C=O)

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3,66$ (m; 1H, 1), 4,66 (s; 2H, Ar-CH₂-N)

2-Methyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan (⑩)

2 g (9,28 mmol) (⑨) in 40 ml wasserfreiem THF werden innerhalb 1 h unter Rühren zu einer Suspension von 1 g $LiAlH_4$ in wasserfreiem THF getropft und anschließend 7 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Gemisch noch 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Komplex wird unter Eiskühlung durch langsame Zugabe von 1 ml Wasser, 2 ml 15proz. Natronlauge und 2 ml Wasser zersetzt. Der körnige Niederschlag wird abfiltriert und 5 mal mit THF ausgekocht. Nach Trocknung der vereinigten THF-Phasen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen. Der ölige Rückstand kristallisiert auf Zugabe von Ethanol aus.

Ausbeute: 1,5 g (80 %)

Schmp. 88°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $C_{14}H_{19}N$ (201,31)

Ber.: C 83,53 H 9,51 N 6,96

Gef.: C 83,78 H 9,31 N 7,03

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2,36 (s; 3H, CH₃-N), 2,6 (m; 1H, 1),
2,86 (s; 2H, 3)

2-Benzyl-4-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan (14)

200 mg (0,686 mmol) (13) werden analog der Darstellung von (10) umgesetzt.

Ausbeute: 170 mg (88 %)
Schmp. 79°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $C_{20}H_{23}N$ (277,41)

Ber.: C 86,59 H 8,36 N 5,05

Gef.: C 86,38 H 8,16 N 5,31

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2,73 (m; 1H, 1), 2,9 (s; 2H, 3), 3,73 (s; 2H, Ar- CH_2 -N)

8-Aminomethyl-8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (19)

2,43 g (0,01 mol) (3) in 20 ml wasserfreiem THF werden innerhalb 1 h unter Rühren zu einer Suspension von 800 mg $LiAlH_4$ in 25 ml wasserfreiem THF getropft und anschließend 15 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird langsam unter Eiskühlung durch Zugabe von 1 ml Wasser, 2 ml 15proz. Natronlauge und 1 ml Wasser zersetzt. Der körnige Niederschlag wird abfiltriert und 3 mal mit THF ausgekocht. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen und das zurückbleibende Öl im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 2,2 g (89 %)
Sdp. 240°C/0,4 Torr

Elementaranalyse: $C_{15}H_{21}NO_2$ (247,34)

Ber.: C 72,84 H 8,56 N 5,66

Gef.: C 72,59 H 8,64 N 5,58

IR (als Film): 3380 und 3320 cm^{-1} (NH)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2,66 (s; 2H, C- $\underline{CH_2}$ -NH $_2$), 3,93 (s, breit; 4H, O- $\underline{CH_2}$ - $\underline{CH_2}$ -O)

8-Benzylidenaminomethyl-8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan
(20)

2,47 g (0,01 mol) (19) werden in 25 ml Ethanol gelöst und zu einer Lösung von 1,1 g Benzaldehyd in 20 ml Ethanol gegeben. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein farbloses Öl, das im Kugelrohr destilliert wird.

Ausbeute: 3,3 g (95,6 %)

Sdp. 245°C/0,4 Torr

Elementaranalyse: $C_{22}H_{25}NO_2$ (335,45)

Ber.: C 78,77 H 7,51 N 4,18

Gef.: C 78,68 H 7,49 N 4,14

IR (Film): 1640 cm^{-1} (C=N)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3,63$ (s; 2H, C- $\text{CH}_2\text{-N}$), 3,93 (s, breit; 4H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 7,9 (s; 1H, Ar-CH=N)

8-Benzylaminomethyl-8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (21)

1 g (2,98 mmol) (20) in 20 ml wasserfreiem THF werden innerhalb 15 min unter Rühren zu einer Suspension von 500 mg LiAlH_4 in 25 ml wasserfreiem THF getropft und anschließend 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird langsam unter Eiskühlung durch Zugabe von 1 ml Wasser, 1 ml 15proz. Natronlauge und 1 ml Wasser zersetzt. Der körnige Niederschlag wird abgesaugt und 3 mal mit THF ausgekocht. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen und das zurückbleibende Öl im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 700 mg (70,35 %)

Sdp. 245°C/0,6 Torr

Elementaranalyse: $C_{22}H_{27}NO_2$ (337,47)

Ber.: C 78,30 H 8,07 N 4,15

Gef.: C 78,04 H 8,02 N 4,24

IR (Film): 3340 cm^{-1} (NH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,3$ (s; 2H, C- $\text{CH}_2\text{-N}$), $3,6$ (s; 2H, Ar- $\text{CH}_2\text{-N}$), $3,86$ (s, breit; 4H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$)

4-Benzylaminomethyl-4-phenyl-cyclohexanon ((22))

$3,37\text{ g}$ ($0,01\text{ mol}$) ((21)) werden in 30 ml Chloroform gelöst und 3 mal mit je 10 ml 10proz. Salzsäure ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird mit 15proz. Natronlauge alkalisiert und 3 mal mit je 10 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abzug des Lösungsmittels verbleibt ein gelbes Öl, das im Kugelrohr destilliert wird.

Ausbeute: 2 g (68,25 %)

Sdp. $211^\circ\text{C}/0,4\text{ Torr}$

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$ (293,41)

Ber.: C 81,88 H 7,90 N 4,77

Gef.: C 81,62 H 7,95 N 4,70

IR-Spektrum (Base und Hydrochlorid): s.S. 38

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: s.S. 39

4-Benzylaminomethyl-4-phenyl-cyclohexanol ((24))

293 mg (1 mmol) ((22)) in 10 ml wasserfreiem THF werden innerhalb 10 min unter Rühren zu einer Suspension von 100 mg LiAlH_4 in 10 ml wasserfreiem THF getropft und anschließend 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird unter Eiskühlung durch langsame Zugabe von $0,5\text{ ml}$ Wasser, 1 ml 15proz. Natronlauge und $0,5\text{ ml}$ Wasser zersetzt. Der körnige Niederschlag wird abgesaugt und 3 mal mit THF ausgekocht. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen und das zurückbleibende Öl im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 200 mg (67,7 %)

Sdp. 191°C/0,4 Torr

Elementaranalyse: $C_{20}H_{25}NO$ (295,42)

Ber.: C 81,31 H 8,53 N 4,74

Gef.: C 81,11 H 8,47 N 4,79

IR-Spektrum: s.S. 44

1H -NMR-Spektrum: s.S. 44

N-Benzyl-N-(4-brom-1-phenyl-cyclohexyl)-methyllumonium-bromid ((25)·HBr)

1,2 g (4 mmol) (24) werden in 20 ml Bromwasserstoffsäure (48proz. wäßrig) unter Zugabe von 1 g Phenol 4 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird eingeeengt und der zurückbleibende Kristallbrei mit Wasser versetzt. Danach wird erneut 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch 4 mal mit Ether ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird eingeeengt und der kristalline Rückstand mit Isopropanol versetzt.

Ausbeute: 1,2 g (67,4 %)

Schmp. 215°C (aus Isopropanol)

Elementaranalyse: $C_{20}H_{25}Br_2N$ (439,24)

Ber.: C 54,69 H 5,74 Br 36,38 N 3,18

Gef.: C 54,93 H 5,80 Br 36,48 N 3,24

1H -NMR (CD_3OD): δ = 3,16 (s; 2H, C-CH₂-N), 4,16 (s; 2H, Ar-CH₂-N)

8-Dibenzylaminomethyl-8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan ((26))

5,2 g (15,4 mmol) (21) in 10 ml wasserfreiem Ethanol werden mit 3,15 g wasserfreiem Natriumcarbonat versetzt. Zu dieser Suspension wird langsam unter Rühren eine Lösung von 2,6 g Benzylbromid so zugetropft, daß die Temperatur nicht ansteigt. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren

und Auswaschen des Natriumcarbonats mit Ethanol wird das Lösungsmittel abgezogen. Das zurückbleibende Öl wird mit Chloroform versetzt und 3 mal mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein gelbes Öl, das im Kugelrohr destilliert wird.

Ausbeute: 5,2 g (79 %)

Sdp. $250^\circ\text{C}/0,4$ Torr

Elementaranalyse: $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ (427,59)

Ber.: C 81,46 H 7,78 N 3,27

Gef.: C 81,15 H 7,74 N 3,24

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,66 (s; 2H, C- CH_2 -N), 3,26 (s; 4H, 2 Ar- CH_2 -N), 3,83 (s, breit; 4H, O- CH_2 - CH_2 -O)

4-Dibenzylaminomethyl-4-phenyl-cyclohexanon (27)

5,2 g (12,2 mmol) (26) werden in 10 ml Chloroform gelöst und 2 mal mit je 15 ml 10proz. Salzsäure ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit 15proz. Natronlauge alkalisiert. Anschließend wird erneut mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 4,3 g (92,3 %)

Sdp. $260^\circ\text{C}/0,4$ Torr

Elementaranalyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}$ (383,54)

Ber.: C 84,55 H 7,62 N 3,65

Gef.: C 84,23 H 7,82 N 3,70

IR (Film): 1710 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,66 (s; 2H, C- CH_2 -N), 3,26 (s; 4H, 2 Ar- CH_2 -N)

4-Dibenzylaminomethyl-4-phenyl-cyclohexanol ((28))

4 g (10,4 mmol) (27) in 125 ml wasserfreiem THF werden innerhalb 1 h unter Rühren zu einer Suspension von 1,2 g LiAlH_4 in 100 ml wasserfreiem THF getropft und anschließend 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird unter Eiskühlung durch langsame Zugabe von 2 ml Wasser, 4 ml 15proz. Natronlauge und 2 ml Wasser zersetzt. Der körnige Niederschlag wird abgesaugt und 3 mal mit THF ausgekocht. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen. Das zurückbleibende Öl kristallisiert beim Anreiben durch.

Ausbeute: 3,5 g (87,5 %)

Schmp. 132°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}$ (385,55)

Ber.: C 84,11 H 8,11 N 3,63

Gef.: C 83,81 H 8,10 N 3,56

IR (KBr): 3350 cm^{-1} (OH, ass.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,56$ (s; 2H, C- CH_2 -N), 3,3 (s; 4H, 2 Ar- CH_2 -N), 3,5 (m; 1H, 1)

p-Toluolsulfonsäure-(4-dibenzylaminomethyl-4-phenyl)-cyclohexylester ((29))

800 mg (2,07 mmol) (28) werden in 3 ml wasserfreiem Pyridin gelöst und bei Raumtemperatur mit 510 mg p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Tage in den Kühlschrank gestellt. Nach Abziehen des Pyridins verbleibt ein braunes Öl, das auf Zugabe von Ether spontan kristallisiert.

Ausbeute: 1 g (89,3 %)

Schmp. 128°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{S}$ (539,75)

Ber.: C 75,66 H 6,91 N 2,59

Gef.: C 75,36 H 6,71 N 2,79

IR-Spektrum: s.S. 52

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 53

γ -Benzoyl- γ -phenyl-pimelinsäuredinitril (31)

50 g (0,252 mol) Desoxybenzoin werden zusammen mit 2 g Triton B-Lösung (40proz. methanolisch) in 100 ml Dioxan gelöst. Zu dieser Lösung werden langsam unter Rühren 34 ml Acrylnitril getropft, wobei die Reaktionstemperatur 45°C nicht überschreiten darf. Nach 3 h, in der das Gemisch bei 45°C gehalten wird, wird abgekühlt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit 500 ml Methylenchlorid aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein kristallines Produkt.

Ausbeute: 64,76 g (85 %)

Schmp. 150°C (aus Ethanol; Lit.⁹⁷⁾ 151°C)

Elementaranalyse: C₂₀H₁₈N₂O (302,38)

Ber.: C 79,44 H 6,00 N 9,26

Gef.: C 79,73 H 5,80 N 9,06

IR (KBr): 2240 (C $\equiv$ N), 1660 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,66-3 (m; 8H, 2 C-CH₂-CH₂-C $\equiv$ N)

γ -Benzoyl- γ -phenyl-pimelinsäurediethylester (32)

30 g (0,1 mol) (31) in 100 ml Methylenchlorid werden mit 13,8 g Ethanol versetzt. Unter Eiskühlung wird in dieses Gemisch bis zur Sättigung Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand mit Wasser hydrolysiert und mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein Öl, welches als Rohprodukt weiterverarbeitet wird.

Rohausbeute: 39 g (quantitativ)

Elementaranalyse: $C_{24}H_{28}O_5$ (396,49)

Ber.: C 72,71 H 7,12

Gef.: C 72,82 H 7,01

IR (Film): 1720 (Ester-C=O), 1660 cm^{-1} (Keton-C=O)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1,17 (t, J = 7 Hz; 3H, $O-CH_2-\underline{CH_3}$),
1,83-2,66 (m; 8H, 2 $C-\underline{CH_2}-\underline{CH_2}-C=O$), 3,73 (q, J = 7 Hz;
2H, $O-\underline{CH_2}-CH_3$)

5-Benzoyl-2-oxo-5-phenyl-cyclohexancarbonsäureethylester ((33))

24 g (0,06 mol) (32) werden in 150 ml wasserfreiem DMSO gelöst. Zu dieser Lösung wird unter Rühren eine Suspension von 1,5 g Natriumhydrid in 50 ml wasserfreiem DMSO zugetropft. Anschließend wird 1 h unter Rühren auf 100°C erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird auf 500 ml Eis/Wasser gegossen und mit konz. Salzsäure angesäuert. Der Ester wird mit Ether ausgeschüttelt, der Extrakt mit 5proz. $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen und nach Abtrennung von der wäßrigen Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein Öl, das langsam durchkristallisiert.

Ausbeute: 18,9 g (90 %)

Schmp. 111°C (aus Ethanol; Lit.⁹⁷⁾ 111°C)

Elementaranalyse: $C_{22}H_{22}O_4$ (350,4)

Ber.: C 75,41 H 6,33

Gef.: C 75,12 H 6,38

IR-Spektrum: s.S. 61

1H -NMR-Spektrum: s.S. 61

5-Benzoyl-2-oxo-5-phenyl-cyclohexancarbonsäurebenzylester
(34)

Zur Umesterung von (33) werden 3,5 g (0,01 mol) mit 5,5 g Benzylalkohol versetzt. Das Gemisch wird bei 170°C 5 h lang unter kontinuierlicher Entfernung des Ethanols gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend im Hochvakuum abdestilliert, wobei der Rückstand kristallin anfällt.

Ausbeute: 3,3 g (80 %)

Schmp. 139°C (aus Ethanol; Lit.⁹⁷⁾ 139°C)

Elementaranalyse: C₂₇H₂₄O₄ (412,5)

Ber.: C 78,62 H 5,86

Gef.: C 78,75 H 5,89

IR (KBr): 1665 (Ar-C=O), 1635 cm⁻¹ (chel. C=O)

¹H-NMR (DMSO_{d6}): δ = 5,23 (s, breit; 2H, Ar-CH₂-O), 11,9 (s; 0,6H, OH)

5-Benzoyl-2-oxo-5-phenyl-cyclohexancarbonsäure (35)

8,2 g (0,02 mol) (34) werden in 50 ml THF gelöst, mit 4 g 10proz. Pd/C versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 6,3 g (98,4 %)

Schmp. 145°C (aus Ethanol; Lit.⁹⁷⁾ 135°C)

Elementaranalyse: C₂₀H₁₈O₄ (322,4)

Ber.: C 74,52 H 5,63

Gef.: C 74,36 H 5,70

IR (KBr): 3420 (OH), 1662 (Ar-C=O), 1650 cm⁻¹ (chel. C=O)

¹H-NMR (CDCl₃/DMSO_{d6}): δ = 1,67-3 (m; 7H)

4-Benzoyl-4-phenyl-cyclohexanon (36)

a) aus (35) :

6,5 g (0,02 mol) (35) werden in 200 ml DMF gelöst und unter Rühren 1 h auf 150°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 200 ml Wasser verdünnt und mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein braunes Öl, das langsam durchkristallisiert.

Ausbeute: 4,18 g (75,16 %)

Schmp. 97°C (aus Ethanol; Lit.⁹⁷⁾ 95-96°C)

Elementaranalyse: C₁₉H₁₈O₂ (278,4)

Ber.: C 81,99 H 6,52

Gef.: C 82,01 H 6,58

IR (KBr): 1710 (C=O), 1655 cm⁻¹ (Ar-C=O)

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 2-3 (m; 8H), 7-7,6 (m; 10H, Aromaten-H)

b) aus (33) : mit Natriumchlorid/Wasser/DMSO:

10,5 g (0,03 mol) (33) werden zusammen mit 1 g Wasser und 1 g Natriumchlorid 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser verdünnt und mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein Kristallbrei.

Ausbeute: 2,5 g (30 %)

Schmp. 92°C (aus Isopropanol)

c) aus (33) mit 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan/Xylol:

3,5 g (C,01 mol) (33) werden zusammen mit 11,2 g 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan und 16 g Xylol 7 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 10proz. Salzsäure angesäuert und mit Ether ausgeschüttelt. Der Etherextrakt wird mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein gelbes Öl, das im Kühlschrank über Nacht durchkristallisiert.

Ausbeute: 2,5 g (91 %)

Schmp. 97°C (aus Isopropanol)

4-Benzoyl-4-phenyl-cyclohexanonoxim (37)

2,8 g (0,01 mol) (36) werden in 50 ml Ethanol gelöst. Zu dieser Lösung werden 2 g Hydroxylamin·HCl und 2 g Natriumacetat in 10 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wird 30 min unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird durch Wasserzugabe das Oxim ausgefällt.

Ausbeute: 1,62 g (80 %)

Schmp. 68°C (aus Ethanol; Lit.⁹⁷) 73°C)

Elementaranalyse: C₁₉H₁₉NO₂ (293,4)

Ber.: C 77,78 H 6,53 N 4,77

Gef.: C 77,82 H 6,51 N 4,80

IR (KBr): 1670 (C=O), 1650 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,6-3,3 (m; 8H)

(4-Amino-1-phenyl-cyclohexyl)-benzylalkohol (39)

2 g (6,8 mmol) (37) in 25 ml wasserfreiem THF werden innerhalb von 30 min unter Rühren zu einer Suspension von 1 g LiAlH₄ in 125 ml wasserfreiem THF getropft und anschließend 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird unter Eiskühlung durch langsame Zugabe von 2 ml Wasser, 4 ml 15proz. Natronlauge und 2 ml Wasser zersetzt. Der körnige Niederschlag wird abfiltriert und 3 mal mit THF ausgekocht. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein farbloses Öl, das auf Zugabe von Ethanol kristallisiert.

Ausbeute: 1,42 g (71 %)

Schmp. 205-210°C (aus Ethanol; Lit.⁹⁷) 210°C)

Elementaranalyse: $C_{19}H_{23}NO$ (281,4)

Ber.: C 81,10 H 8,24 N 4,97

Gef.: C 80,82 H 8,13 N 5,12

IR (KBr): 3340, 3280 cm^{-1} (NH)

(4-Benzylidenamino-1-phenyl-cyclohexyl)-benzylalkohol (40)

700 mg (2,49 mmol) (39) werden in 30 ml Ethanol gelöst und mit 260 mg Benzaldehyd versetzt. Nach Abzug des Lösungsmittels verbleibt ein Öl, das auf Zugabe von 70proz. Ethanol kristallisiert.

Ausbeute: 864 mg (94 %)

Schmp. 139°C (aus Ethanol; Lit.⁹⁷⁾ 138°C)

Elementaranalyse: $C_{26}H_{27}NO$ (369,5)

Ber.: C 84,50 H 7,37 N 3,79

Gef.: C 84,20 H 7,37 N 3,98

IR (KBr): 3250 (OH, ass.), 1645 cm^{-1} (C=N)

¹H-NMR-Spektrum: s.S.70

(4-Benzylamino-1-phenyl-cyclohexyl)-benzylalkohol (41)

400 mg (1,08 mmol) (40) werden analog der Reduktion von (20) (s.S.150) umgesetzt. Nach Abzug des Lösungsmittels verbleibt ein Öl, welches auf Zugabe von Ethanol/Essigester langsam kristallisiert.

Ausbeute: 300 mg (74,7 %)

Schmp. 144°C (aus Ethanol; Lit.⁹⁷⁾ 144°C)

Elementaranalyse: $C_{26}H_{29}NO$ (371,5)

Ber.: C 84,06 H 7,87 N 3,76

Gef.: C 83,83 H 7,76 N 3,85

¹H-NMR-Spektrum: s.S.70

(4-Benzylamino-1-phenyl-cyclohexyl)-phenyl-keton ((42))

a) aus (41) :

Zu einer Lösung von 100 mg (0,27 mmol) (41) in 5 ml Ether wird im Verlauf von 10 min eine Lösung von 200 mg (0,7 mmol) $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 5 ml 15proz. Schwefelsäure unter Rühren bei Raumtemperatur getropft. Anschließend wird noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Alkalisieren wird mit 20 ml Wasser verdünnt und 3 mal mit je 10 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird abgezogen.

Rohausbeute: 100 mg (quantitativ)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: s.S.72

b) aus (13) :

200 mg (0,69 mmol) (13) werden mit einer 20proz. Lösung von Phenyllithium in 2 ml Benzol/Ether in der gleichen Weise, wie für die Darstellung von (46) beschrieben (s.S.164), umgesetzt. Nach analoger Aufarbeitung resultiert ein rotes Öl, das ohne vorherige Reinigung spektroskopisch untersucht wird.

Rohausbeute: 220 mg (85 %)

IR (Film): 1665 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4$ (s; 2H, Ar- $\text{CH}_2\text{-N}$)

2-Benzyl-3,4-diphenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan ((43))

2,8 g (0,01 mol) (36) werden zusammen mit 16,7 g Benzylammoniumacetat und 330 mg Natriumcyanoborhydrid in 30 ml wasserfreiem Methanol gelöst und 168 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 30proz. Salzsäure angesäuert ($\text{pH} < 2$) und das Lösungsmittelgemisch abgezogen. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Ether ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird mit 15proz. Natronlauge alkalisiert und erneut mit Ether ausgeschüttelt. Der unlösliche Rückstand wird in warmem Wasser gelöst und mit 15proz. Natronlauge alkalisiert. Nach dem Ausschütteln mit Ether wird die organische

Phase abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein farbloses Öl, das beim Anreiben durchkristallisiert.

Ausbeute: 2 g (57 %)

Schmp. 118°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}$ (353,5)

Ber.: C 88,34 H 7,69 N 3,96

Gef.: C 88,28 H 7,67 N 3,90

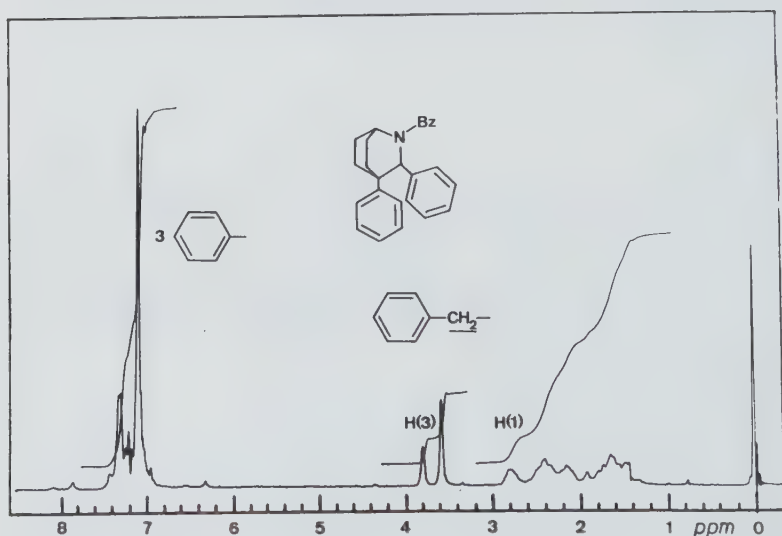


Abb.15: ^1H -NMR-Spektrum von 43 (CDCl_3)

3,4-Diphenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan (44)

2,8 g (0,01 mol) 36 werden zusammen mit 7,7 g Ammoniumacetat und 330 mg Natriumcyanoborhydrid in der gleichen Weise, wie für die Darstellung von 43 beschrieben, umgesetzt. Nach der analogen Aufarbeitung resultiert ein gelbes Öl, das im Kühlschrank kristallisiert.

Ausbeute: 2,1 g (79,8 %)

Schmp. 144-145°C (aus Cyclohexan)

Elementaranalyse: $C_{19}H_{21}N$ (263,4)

Ber.: C 86,64 H 8,04 N 5,32

Gef.: C 86,67 H 8,01 N 5,34

IR (KBr): 3330 cm^{-1} (NH)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 3,23 (m; 1H, 1), 4,5 (s; 1H, 3)

2-Methyl-3,4-diphenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan ((45))

2,8 g (0,01 mol) (36) werden zusammen mit 10 g Methylammonium-acetat und 330 mg Natriumcyanoborhydrid in 30 ml wasserfreiem Methanol gelöst und 168 h bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird mit 30proz. Salzsäure angesäuert ($pH < 2$) und das Lösungsmittelgemisch abgezogen. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Ether ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird mit 15proz. Natronlauge alkalisiert und erneut mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abzug des Lösungsmittels verbleibt ein farbloses Öl, das auf Zugabe von Ethanol kristallisiert.

Ausbeute: 1,4 g (50,5 %)

Schmp. 111°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $C_{20}H_{23}N$ (277,41)

Ber.: C 86,59 H 8,36 N 5,05

Gef.: C 86,86 H 8,20 N 5,11

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2,26 (s; 3H, CH_3 -N), 2,83 (m; 1H, 1), 3,5 (s; 1H, 3)

(4-Methylamino-1-phenyl-cyclohexyl)-phenyl-keton (46)

430 mg (2 mmol) 9 werden in 15 ml wasserfreiem Benzol gelöst und unter N_2 -Atmosphäre zu einer 20proz. Lösung von Phenyllithium in 5 ml wasserfreiem Benzol/Ether unter Rühren bei Raumtemperatur getropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Stehen über Nacht wird unter Eiskühlung mit 10proz. Salzsäure zersetzt und zur Entfernung der Neutralstoffe die saure Lösung 3 mal mit Ether ausgeschüttelt. Die verbleibende wäßrige Phase wird mit 15proz. Natronlauge alkalisiert und mit Ether erschöpfend ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein Öl, das im Kugelrohr destilliert wird.

Ausbeute: 550 mg (92 %)

Sdp. $210^{\circ}C/0,2$ Torr

Elementaranalyse: $C_{20}H_{23}NO$ (293,41)

Ber.: C 81,87 H 7,90 N 4,27

Gef.: C 81,59 H 8,01 N 4,47

IR-Spektrum: s.S.92

1H -NMR-Spektrum: s.S.92

Hydrochlorid von 46

100 mg (0,34 mmol) 46 werden mit ethanolischer Salzsäure in das Aminoketonsalz überführt, das farblose Kristallnadeln bildet.

Ausbeute: 112 mg (quantitativ)

Schmp. $205^{\circ}C$ (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $C_{20}H_{24}ClNO$ (329,87)

Ber.: C 72,82 H 7,33 Cl 10,75 N 4,25

Gef.: C 72,54 H 7,22 Cl 10,69 N 4,42

IR (KBr): 1675 cm^{-1} ($C=O$)

2-Benzyl-4-phenyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]oct-2-en-perchlorat (15)

1,6 g (6,47 mmol) (14) werden, in 20 ml 2proz. Essigsäure gelöst, zu einer Lösung von 3,68 g Quecksilber(II)-acetat und 4,32 g Dinatrium-EDTA in 30 ml 1proz. Essigsäure unter Rühren bei Raumtemperatur zugetropft. Die Mischung wird 3 h auf dem kochenden Wasserbad gerührt. Nach dieser Zeit hat sich die für einen 2-Elektronenentzug notwendige Menge Quecksilber (1,3 g) abgeschieden. Die Kontrolle der abgeschiedenen Quecksilbermenge geschieht nach der von RIETHMÜLLER⁴³⁾ entwickelten Methode. Nach mehrmaligem Ausschütteln mit Ether, um saure und neutrale Begleitstoffe zu entfernen, wird unter Eiskühlung mit 15proz. Natronlauge alkalisiert und 3 mal mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösung wird bis auf etwa 10 ml eingeeengt, mit 5 ml Ethanol versetzt und tropfenweise bis zur sauren Reaktion mit ethanolischer Perchlorsäure versetzt. Der kristalline Niederschlag wird auf einer Glasfritte abfiltriert.

Ausbeute: 1,11 g (46 %)

Schmp. 178°C (aus 70proz. Ethanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$ (375,85)

Ber.: C 63,91 H 5,90 Cl 9,43 N 3,73

Gef.: C 64,13 H 5,94 Cl 9,32 N 3,87

IR (KBr): 1655 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}^+$)

¹H-NMR-Spektrum: s. S. 103

2-Methyl-4-phenyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]oct-2-en-perchlorat (11)

1,2 g (5,96 mmol) (10) werden in der gleichen Weise, wie für die Darstellung von (15) beschrieben, oxidiert. Nach 8 h wird die Reaktion abgebrochen. Die analoge Aufarbeitung mit ethanolischer Perchlorsäure liefert ebenfalls ein kristallines Salz.

Ausbeute: 450 mg (25 %)

Schmp. 179°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $C_{14}H_{18}ClNO_4$ (299,76)

Ber.: C 56,10 H 6,05 Cl 11,83 N 4,67

Gef.: C 56,34 H 6,97 Cl 11,70 N 4,84

IR (KBr): 1682 cm^{-1} (C=N⁺)

¹H-NMR (CDCl₃/DMSO_{d6}): δ = 3,87 (s; 3H, CH₃-N), 4,5 (m; 1H, 1), 9,43 (s; 1H, 3)

3-Phenyl-2-cyclohexenon-(1) (50)

Zu einer Grignard-Lösung aus 12,5 g Brombenzol (0,08 mol) und 1,95 g Magnesium (0,08 g-Atome) in 18 ml wasserfreiem THF werden 9,8 g 3-Ethoxy-2-cyclohexenon-(1) (0,07 mol), gelöst in 7 ml wasserfreiem THF, unter Rühren bei Raumtemperatur langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 50°C gerührt und anschließend mit verd. Schwefelsäure unter Eiskühlung zersetzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Benzol ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit 15proz. Natronlauge und Wasser gewaschen, abgetrennt und über CaCl₂ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein kristalliner Rückstand.

Ausbeute: 11,2 g (92 %)

Schmp. 62°C (aus Isopropylether/Benzol)

Elementaranalyse: $C_{12}H_{12}O$ (172,23)

Ber.: C 83,69 H 7,02

Gef.: C 83,96 H 7,10

IR (KBr): 1665 cm^{-1} (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,37 (s, breit; 1H, 1)

3-Oxo-1-phenyl-cyclohexanecarbonitril (50)

5,17 g (0,03 mol) (50) werden zusammen mit 4,02 g Kaliumcyanid und 4,33 g Trimethylammoniumchlorid in einem Gemisch aus 21 ml Wasser und 120 ml DMF gelöst und unter Rühren 6 h auf 94°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittelgemisch abgezogen und der ölige Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt. Nach dem Ausschütteln mit Benzol wird die organische Phase mit Wasser, 10proz. Salzsäure und Wasser geschwaschen, abgetrennt und über CaCl_2 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein braunes Öl, welches destilliert wird.

Ausbeute: 5,5 g (88,7 %)

Sdp. 150°C/0,4 Torr (Lit.³¹⁾ 147-149°C/0,4 Torr)

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$ (199,25)

Ber.: C 78,36 H 6,58 N 7,03

Gef.: C 78,38 H 6,66 N 6,95

IR (Film): 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1720 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,9 (s; 2H, 2)

7-Phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-carbonitril (52)

4,7 g (23 mmol) (51) werden zusammen mit 1,75 g Ethylenglykol und 50 mg p-Toluolsulfonsäure in 30 ml Toluol 5 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Reaktionsmischung mit 5proz. NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt und über K_2CO_3 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein braunes Öl, welches über Nacht im Tiefkühlschrank kristallisiert.

Ausbeute: 4,5 g (82 %)

Schmp. 105°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (243,31)

Ber.: C 74,05 H 7,04 N 5,76

Gef.: C 74,28 H 7,00 N 5,84

IR (KBr): 2240 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4$ (m; 4H, $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}$)

7-Phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-carbonsäureamid (53)

a) aus (52) mit Ethylenglykol/Wasser:

3,5 g (14,4 mmol) (52) werden zusammen mit 3,5 g Kaliumhydroxid in einem Gemisch aus 80 ml Ethylenglykol und 80 ml Wasser gelöst und 36 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 80 ml Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein gelbes Öl.

Analytische GC:

Säulenlänge: 180 cm

Säulendurchmesser: 1/8 Zoll

Trägermaterial: HP Chromosorb AW 80/100

Stationäre Phase: 4 % OV 1

Trägergas: Stickstoff 40 ml/min 2,2 bar

Temperaturen: Einspritzblock: 230°C

Kolonnenraum: 250°C

Detektorraum: 220°C

Detektor: FID

Retentionszeit: 144 sec

Präparative Säulenchromatographie von 2,5 g Rohprodukt:

Säule: Kieselgel 60 "Merck" (Korngröße: 0,2-0,5 mm);

Höhe: 58 cm; Durchmesser: 4,5 cm

Fließmittel: Chloroform

Tropfgeschwindigkeit: 20/min

(52) ist nach 24 h, (53) nach 40-48 h eluiert.

Ausbeute an (53): 950 mg (25 %)

Schmp. 63°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (261,32)

Ber.: C 68,94 H 7,33 N 5,36

Gef.: C 68,70 H 7,41 N 5,46

IR (KBr): 1685 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3,9$ (s, breit; 4H, $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}$)

b) aus (52) mit tert. Butanol:

12,2 g (0,05 mol) (52) werden mit 10 g Kaliumhydroxid und 50 ml tert. Butanol 8 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, in 100 ml gesättigte Natriumchloridlösung gegossen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein fester Rückstand.

Ausbeute: 9,14 g (70 %)

7-Phenyl-1,4^d-dioxaspiro[4.5]decan-7-carbonsäure (54)

Die wäßrig-alkalische Phase, die bei der Darstellung von (53) aus (52) mit Kaliumhydroxid/Ethylenglycol/Wasser anfällt (s.o.), wird mit Essigsäure angesäuert und mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein Öl, das auf Zugabe von 100 ml Wasser kristallisiert.

Ausbeute: 740 mg (20 %)

Schmp. 142°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (262,31)

Ber.: C 68,68 H 6,92

Gef.: C 68,84 H 6,88

IR (CCl_4): 1705 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3,97$ (m; 4H, $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}$)

3-Oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonsäureamid (55)

2,1 g (7,98 mmol) (53) werden in 40 ml Essigsäure gelöst und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Lö-

lungsmittel abgezogen und der ölige Rückstand mit Chloroform aufgenommen. Die organische Phase wird mit 5proz. NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abzug des Lösungsmittels verbleibt ein braunes Öl.

Analytische GC:

Säulenlänge: 180 cm

Säulendurchmesser: 1/8 Zoll

Trägermaterial: HP Chromosorb AW 80/100

Stationäre Phase: 4 % OV 1

Trägergas: Stickstoff 40 ml/min 2,2 bar

Temperaturen: Einspritzblock: 230°C

Kolonnenraum: 260°C

Detektorraum: 320°C

Detektor: FID

Retentionszeit: 120 sec

Präparative Säulenchromatographie von 1,1 g Rohprodukt:

Säule: Kieselgel 60 "Merck" (Korngröße: 0,2-05 mm);

Höhe: 1 m; Durchmesser: 2 cm

Fließmittel: Chloroform/Ethanol 25:3

Tropfgeschwindigkeit: 20/min

⑤⑤ ist nach 24-28 h eluiert; ⑤⑨ (s.S. 172) wird mit Ethanol eluiert.

Ausbeute an ⑤⑤: 780 mg (45 %)

Schmp. 146°C (aus Essigester)

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (217,27)

Ber.: C 71,86 H 6,95 N 6,45

Gef.: C 72,09 H 7,02 N 6,37

IR-Spektrum: s.S. 120

^1H -NMR-Spektrum: s.S. 120

4-Brom-3-oxo-1-phenyl-cyclohexancarbonsäureamid ((56))

4,1 g (18,9 mmol) ((55)) werden unter Erwärmen in 40 ml Essigsäure gelöst. Zu dieser Lösung werden unter Rühren bei Zimmertemperatur 3 g Brom in 40 ml Essigsäure zugetropft. Anschließend wird noch 5 min gerührt und auf 300 ml Eis/Wasser gegossen. Nach Ausschütteln mit Chloroform wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein Öl, das auf Zugabe von Ether/THF im Tiefkühlschrank kristallisiert. Nach Abfiltrieren der Kristalle läßt sich durch Abziehen des Lösungsmittels und erneuter Aufnahme mit Ether eine weitere kristalline Fällung erzielen.

Ausbeute: 3 g (54 %)

Schmp. 175°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$ (296,16)

Ber.: C 52,72 H 4,76 Br 29,68 N 4,73

Gef.: C 51,51 H 4,61 Br 30,56 N 5,02

IR (KBr): 1690 (Keton-C=O), 1675 cm^{-1} (Amid-C=O)

^1H -NMR-Spektrum: s.S. 122

4-Phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]octandion-(3,7) ((57))

1,2 g (4 mmol) ((56)) werden zusammen mit 360 mg Natrium (16 mg-Atome) in 12 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur 1 h lang gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen, der kristalline Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein Kristallbrei.

Ausbeute: 660 mg (77 %)

Schmp. 232°C (aus Ethanol/Isopropanol)

Elementaranalyse: $C_{13}H_{13}NO_2$ (215,25)

Ber.: C 72,54 H 6,09 N 6,51

Gef.: C 72,44 H 6,11 N 6,70

IR-Spektrum: s.S.124

1H -NMR-Spektrum: s.S.124

Essigsäure-2-(7-oxo-1-phenyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-5-yloxy)-ethylester (59)

Die bei der säulenchromatographischen Trennung (im Verlauf der Darstellung von (55) und (53)) anfallende zweite Fraktion (s.S.170) kristallisiert nach Abziehen des Elutionsmittels durch.

Ausbeute: 800 mg (33 %)

Schmp. 112°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $C_{17}H_{21}NO_4$ (303,4)

Ber.: C 67,31 H 6,98 N 4,61

Gef.: C 67,51 H 6,08 N 4,80

IR-Spektrum: s.S.130

1H -NMR-Spektrum: s.S.130

5-(2-Hydroxyethoxy)-1-phenyl-6-azabicyclo[3.2.1]-octanon-(7) (60)

900 mg (3 mmol) (59) werden in 2 ml 0,5N KOH (ethanol.) gelöst und 3 Tage beiseite gestellt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Wasser mehrmals ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein Kristallbrei.

Ausbeute: 400 mg (51,6 %)

Schmp. 141°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $C_{15}H_{19}NO_3$ (261,32)

Ber.: C 68,95 H 7,33 N 5,36

Gef.: C 69,00 H 7,25 N 5,48

IR-Spektrum: s.S.133

1H -NMR-Spektrum: s.S.133



LEBENS LAUF

Am 16. April 1949 wurde ich als Sohn der Eheleute Hans und Edith Krombholz in Weißenhorn geboren.

Im April 1955 wurde ich in die Markgrafenschule in Emmendingen eingeschult. Vom April 1959 an besuchte ich das Karl-Friedrich-Gymnasium in Emmendingen, wo ich im Juni 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend absolvierte ich in der Hubertus-Apotheke in Emmendingen die zweijährige Praktikantenzeit, die ich im September 1969 mit der pharmazeutischen Vorprüfung in Freiburg i.Br. abschloß. Nach einer weiteren halbjährigen Tätigkeit in meiner Lehrapotheke nahm ich im Sommersemester 1970 das Pharmaziestudium an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i.Br. auf, das ich am 5.4.1973 mit der pharmazeutischen Staatsprüfung beendete. Am 23.8.1973 erhielt ich die Approbation als Apotheker.

Im November 1973 begann ich unter der Anleitung von Herrn Professor Dr. Woldemar Schneider am Pharmazeutischen Institut der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i.Br. mit der vorliegenden Dissertation, wobei ich zunächst als wissenschaftliche Hilfskraft tätig war. Seit Oktober 1976 bin ich als wissenschaftlicher Angestellter am gleichen Institut beschäftigt.

Am 26. Juni 1976 heiratete ich Doris Kuschel.

